

ONDERZOEKINGEN OVER DE
WAARDE VAN THALLIUMACETAAT
ALS EPILATIEMIDDEL

Groningen

J. H. BROEKEMA

ONDERZOEKINGEN OVER DE WAARDE VAN THALLIUM-
ACETAAT ALS EPILATIEMIDDEL.

ONDERZOEKINGEN OVER DE WAARDE VAN THALLIUMACETAAT ALS EPILATIEMIDDEL

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN
DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN,
OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS
DR. J. LINDEBOOM, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER GODGELEERDHEID, TEGEN DE
BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GE-
NEESKUNDE IN HET OPENBAAR TE VERDEDI-
GEN OP VRIJDAG DEN 6^{DEN} JULI 1928, DES NA-
MIDDAGS TE 3 UUR DOOR

JANTIENA HILDEGONDA BROEKEMA

GEBOREN TE MIDDELSTUM

M. DE WAAL □ 1928 □ GRONINGEN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AAN MIJN OUDERS.

Bij het beëindigen van mijn studie betuig ik U, Hoogleeraren, oud-Hoogleeraren en Lectoren der Geneeskundige en Natuurphilosophische Faculteiten te Groningen mijn hartelijken dank voor het onderwijs, dat ik van U mocht ontvangen.

Aan allen, die verder op eenigerlei wijze aandeel aan mijn opleiding hebben gehad, eveneens mijn welgemeenden dank.

Met groote achting gedenk ik mijn overleden leermeesters REDDINGIUS en HAMBURGER.

U, hooggeleerde VANDER VALK, hooggeachte Promotor, kan ik niet genoeg danken voor Uwe belangstellende leiding bij de vervaardiging van dit proefschrift en voor de gastvrijheid, die ik in Uwe kliniek heb mogen genieten. De bereidwilligheid, waarmede Gij steeds de voor mijn onderzoek geschikte patientjes in Uwe inrichting hebt opgenomen, stel ik op hoogen prijs.

De aangename, vriendschappelijke samenwerking op Uwe afdeeling, die voornamelijk aan Uwe leiding te danken is, heeft den tijd, dien ik bij U heb mogen werken, voor mij tot een onvergetelijken gemaakt.

Tenslotte een woord van dank aan allen, die mij op de een of andere wijze behulpzaam zijn geweest, in het bijzonder aan den heer BECKERING voor het vervaardigen der foto's.

HOOFDSTUK I.

HISTORISCHE INLEIDING.

Het was tegen het einde van de vorige eeuw, dat verschillende Fransche klinici bij hun tuberculeuse patienten, die aan nachtzweet leden, een nieuw middel gingen toepassen, dat een uitstekende antihidrotische werking bleek te bezitten, n.l. het thalliumacetaat. Weldra vond dit middel ook nog toepassing als anti-diarrhoeïcum bij lijders aan dysenterie, bij wie het eveneens goede resultaten gaf, doch spoedig bleek het echter, dat thalliumacetaat als therapeuticum niet onschadelijk was.

COMBENALE ¹⁾ was de eerste, die opmerkte, dat bij sommige zijner patienten, die het middel gebruikten, na eenige weken een snelle, geheele of gedeeltelijke haaruitval optrad. Hij gaf 100, soms 200 m.gram thalliumacetaat ongeveer een uur vóór het uitbreken van het zweeten, dat door deze gift eenige dagen onderdrukt kon worden. Bij drie van twee en dertig, meeren-deels tuberculeuse patienten, die op deze wijze werden behandeld, trad haaruitval op.

De eerste patient verloor binnen acht dagen al zijn haren, nadat hij, over een maand verdeeld, 11×100

¹⁾ Zie Giovannini (44).

m.gram van het zout had ingenomen; de tweede patient werd door 800 m.gram na een maand in twee dagen geheel kaal, terwijl de derde, een patiente met leukaemie, na het gebruik van 1200 m.gram een volledige alopecia vertoonde. Andere symptomen van intoxicatie worden bij deze gevallen niet vermeld.

Ook HUCHARD ¹⁾ nam twee dergelijke gevallen waar. Zijn patienten hadden slechts 100 en 200 m.gram thalliumacetaat gebruikt en verloren na 12—15 dagen niet alleen hun hoofdhaar, maar ook de oksel- en schaamharen. Behalve dit symptoom vertoonden beide patienten verschijnselen van den kant van het zenuw- en het maagdarmsstelsel: zij hadden neuralgiforme pijnen in de beenen, waarbij de nervus ischiadicus drukpijnlijk was en er een afname van kracht der onderste ledematen werd waargenomen. De stoornissen in de digestie uitten zich als braken en diarrhoe. Respectievelijk vier, en negen en vijftig dagen na het begin van den haaruitval stierven zij. Volgens HUCHARD was de doodsoorzaak in beide gevallen de vergevorderde tuberculose; mogelijk blijft echter, dat thalliumacetaat den dood heeft verhaast.

Terzelfdertijd diende JEANSELME (47) het nieuwe middel toe aan een, overigens gezonde, aan hyperhidrosis lijdende vrouw van 49 jaar. De gegeven dosis bedroeg 30 m.gram op drie achtereenvolgende dagen. Na veertien dagen begon het hoofdhaar sterk uit te vallen, terwijl na een maand een vlekvormige kaalheid was ontstaan en de nog aanwezige haren gemakkelijk en pijnloos te trekken waren. De patiente had als subjectieve klachten alleen pijnen in de buik- en lende-

¹⁾ Zie Giovannini (44).

spieren. Na drie maanden was er nog slechts een geringe nieuwe haargroei.

In 1899 publiceerde GIOVANNINI (44) in Turijn nogmaals twee gevallen van kaalheid, door thalliumacetaat veroorzaakt. Bij zijn patienten traden allerlei vergiftigingsverschijnselen op.

Aan een meisje van 19 jaar met een floride longtuberculose werd tegen het zweeten op vier achtereenvolgende avonden 100 m.gram thalliumacetaat toegediend. Veertien dagen later had zij hevige pijnen in de beenen en wel vooral in de kuitspieren, terwijl de nervus ischiadicus ook zeer drukpijnlijk was. Er trad een parese der beenen op met verlies van reflexen en behoud van het gevoel. Vijf weken later begonnen niet alleen de hoofdharen, doch ook die van oksel- en schaamstreek uit te vallen; aan de huid waren geen veranderingen waar te nemen. Tevens leed de patiente dagenlang aan buikpijnen met diarrhoe. Haar longlijden was progressief en spoedig trad de exitus in. Ook hier is het de vraag, in hoeverre het thalliumacetaat mede de oorzaak van haar dood is geweest.

Bij de tweede patiente, eveneens een phtysica, werd tegen het nachtzweeten dezelfde therapie ingesteld. Zij kreeg in het geheel 600 m.gram van het zout. Bij haar traden pijnen in de beenen en in het epigastrium op, die echter van voorbijgaanden aard waren. Een diffuse haaruitval vertoonde zich na 14 dagen, die het sterkst was aan de slapen en aan het achterhoofd, waar zij tot volledige kaalheid leidde. Zeven weken na het begin van den uitval trad een nieuwe haargroei op, waarbij de jonge haren gedeeltelijk pigmentloos en dun en gedeeltelijk normaal waren.

Uit de literatuur van dien tijd zijn er in het geheel

37 gevallen bekend, waarin thalliumacetaat tegen zweeten werd aangewend. Bij acht van deze patienten trad een alopecia op.

SABOURAUD (74) was de eerste, die in 1897 op het denkbeeld kwam, om thalliumacetaat toe te dienen aan patiënten met schimmelziekten van het behaarde hoofd, teneinde zonder bestraling een gemakkelijke en pijnlooze epilatie mogelijk te maken. Hoewel hij het op verschillende wijzen beproefd heeft, kwam hij niet tot het gewenschte gevolg, zooals later zal worden beschreven.

HOOFDSTUK II.

DIERPROEVEN MET THALLIUMACETAAT DOOR BUSCHKE EN ANDEREN VERRICHT.

BUSCHKE (1—20), die kennis had genomen van de publicatie van GIOVANNINI omtrent haaruitval bij het gebruik van thalliumacetaat, meende, dat het mogelijk moest zijn, door proeven op dieren een doseering te vinden, die bij den mensch voldoende haaruitval en geen onaangename complicaties zou geven. Daar hij tegen de röntgentherapie bij schimmelziekten van het behaarde hoofd bezwaren had (o.a. de onzekerheid van het terugkomen der haren, het optreden van een röntgen-dermatitis), hoopte hij, door het vinden van de juiste wijze van toepassing, het nieuwe middel in de plaats der bestraling te kunnen doen treden.

Van 1900 af heeft BUSCHKE, later in samenwerking met PEISER, KLOPSTOCK en JACOBSONH aan een uitgebreid dierenmateriaal zijn proeven genomen over de ontharende kracht en de giftigheid van thalliumacetaat en tevens nagegaan, op welke wijze het zout zijn werking in het organisme uitoefent.

Eerst sinds ongeveer 3 jaren, dus na een 25-jarige studie over den invloed op het proefdier, past BUSCHKE het middel bij zijn patientjes toe. Al was SABOURAUD de eerste, die op de gedachte kwam om thalliumacetaat ter verkrijging van haaruitval te gebruiken en al zijn

er in Mexico en in Italië enkele voorloopers geweest, die het middel bij hun patienten hebben gebruikt (CICERO ¹⁾, FIOCCO (41), FELUGO (40)), aan BUSCHKE komt de eer toe, de methode ingang te hebben doen vinden in de meeste Europeesche landen.

Thallium kan in verbindingen als één — en als driewaardig element voorkomen, waarom men spreekt van thallo — en thalliverbindingen. BUSCHKE gebruikte zoowel bij zijn dieren als later bij den mensch het thallozout: $C_2H_3O_2Tl$, een preparaat van de firma KAHLBAUM. Van een reeks van verschillende proefdieren bleken ratten en muizen het meest geschikt te zijn, want caviae, apen en konijnen gingen dood alvorens iets van haaruitval te bemerken was. Terwijl in het begin ook eerstgenoemde dieren vroegtijdig stierven door te hooge doses, kwam BUSCHKE tenslotte tot het resultaat, dat hij hen het langst in leven kon houden, wanneer zij per dag 20 cM³. van een oplossing, die 20 m.gram thalliumacetaat per L. bevatte, in hun voedsel vermengd kregen, dus 0,4 m.gram van het zout. Na 14 dagen vertoonde zich dan een geheele of gedeeltelijke kaalheid, terwijl een paar dagen later de dood onder verschijnselen van darmcatarrh en somnolentie intrad.

Daar het epilatieproces op deze wijze nog niet voldoende bestudeerd kon worden, nam BUSCHKE nog verschillende andere proeven betreffende de voeding. Het gelukte hem tenslotte om ratten een half jaar en soms nog langer in leven te houden, wanneer hij telkens na zes dagen thallium te hebben toegediend, twee dagen weer gewoon voedsel gaf.

¹⁾ Zie PETER (68).

Hoewel hem de ontharingsproeven het eerst bij witte muizen gelukten, waarbij een uitsluitend tot de rugzijde beperkte kaalheid optrad, heeft hij zijn proeven later toch met ratten voortgezet, omdat deze daarbij langer in leven bleven. Bij de meeste ratten kwam ongeveer zes weken nadat men met de toediening van thallium-acetaat was begonnen, een haaruitval tot stand, die soms diffuus, soms vlekvormig was, doch altijd beperkt bleef tot de rugzijde. Het gelukte eindelijk, bij jonge dieren een totalen haaruitval te voorschijn te roepen door direct na de geboorte met de thalliumkuur te beginnen. Ook nu traden kale plekken weer het eerst op aan den rug, die vervolgens geheel kaal werd en pas daarna breidde het proces zich over de buikzijde uit. Merkwaardig was het door BUSCHKE opgemerkte verschijnsel, dat steeds de zintuigharen aan den kop (hoofdzakelijk aan den snuit en op de ooren) en de tastharen van de pooten behouden bleven, al werden de dieren verder ook geheel kaal. Van andere ziekteverschijnselen merkte BUSCHKE bij zijn eerste proeven niets. De kaalheid was echter nooit een blijvende, zij verdween, wanneer met de toediening van het zout werd opgehouden en zelfs kwamen tenslotte, wanneer men de vergiftiging langen tijd voorzette, alle haren tijdens de behandeling prompt terug. In de laatste gevallen ontstond er dus eindelijk een zekere ongevoeligheid voor het middel.

De door chronische toediening per os bereikte resultaten waren veel mooier dan die, welke BUSCHKE kreeg door subcutane injectie van het opgeloste zout of door locale applicatie van thalliumzalven op de huid. Vooral de laatste methode gaf in de meeste gevallen geen haaruitval.

BUSCHKE wilde vervolgens nagaan, of het mogelijk was om een congenitale alopecie bij jonge ratten te verkrijgen door de oude rat thalliumacetaat in haar voedsel te geven. Hoewel de meeste van deze gevallen mislukten, had hij toch bij twee moeders succes. Van het aantal van 15 jongen stierven er 9 dadelijk na de geboorte, de 6 anderen konden worden nagegaan. Terwijl zich bij het normaal kaal geboren jong na een week haren beginnen te vertoonen, zoodat na 3 weken een haardos aanwezig is, kregen de thalliumdieren alleen haren aan den snuit, aan den staart en enkele aan de extremiteiten en het voorhoofd — de zintuigharen —, terwijl de romp volkomen kaal bleef. De kale dieren die een normale grootte hadden, leefden slechts een maand, de doodsoorzaak was niet te vinden. In de organen werd geen thallium aangetoond en bij histiologisch onderzoek had de huid een normalen bouw met een normaal aantal haarfollikels. Bij een volgenden worp van dezelfde moederrat was de levensduur langer, zoodat ook het optreden van den haargroei bestudeerd kon worden. De dieren kregen na 7 weken de eerste haren aan de buikzijde, waarbij de grens met den kalen rug zeer scherp was afgeteekend. Hieruit bleek dus weer, evenals uit de eerste ontharingsproeven, dat de haren aan de dorsale zijde, misschien door physiologische of anatomische verhoudingen, voorbeschikt zijn om het eerst en het sterkst den invloed van thallium te ondergaan.

Deze eerste proeven van BUSCHKE werden nagedaan door BETTMANN,¹⁾ PÖHLMANN (70), SPITZER (77) en VIGNOLO LUTATI (82). BETTMANN nam als proefdieren

¹⁾ Zie Pöhlmann (70).

konijnen, bij welke hij wel een kaalheid op den rug doch nooit een totalen haaruitval kon verkrijgen.

PÖHLMANN deed zijn eerste onderzoekingen met witte muizen en gaf dezelfde kleine dosis als BUSCHKE bij de ratten en wel dagelijks 0,4 m. gram. Alle dieren gingen echter dood onder verschijnselen van somnolentie, dyspnoe en convulsies. Het haarkleed werd wel dunner, maar tot kaalheid kwam het niet. Het bleek ook hem, dat witte en bonte ratten veel resistenter tegen thallium zijn. PÖHLMANN laschte, evenals BUSCHKE, rustdagen in, speciaal wanneer de dieren verschijnselen van apathie vertoonden en niet aten. In tegenstelling met de ervaringen van BUSCHKE, die, behalve een alopecie op den rug bij de meeste dieren, ook bij sommige een totale kaalheid had gezien, kon PÖHLMANN lang niet bij alle proefdieren haaruitval opwekken en bleef deze in de gelukte gevallen tot den rug van het dier beperkt, waar zij nu eens diffuus, dan weer pleksgewijze optrad. Bij onderzoek van de organen op hun gehalte aan thallium, dat spectroscopisch een streep in het groen geeft, kon hij dit alleen in de nieren aantoonen. Waarschijnlijk werd het metaal dus met de urine uitgescheiden.

Bij konijnen, die zich voor plaatselijke behandeling het beste leenen, probeerde PÖHLMANN lokalen haaruitval op te wekken, wat hem met waterige oplossingen van thalliumacetaat niet gelukte. Het aanbrengen van 20 % thalliumtraumaticine deed na eenige dagen onder verschijnselen van verlamming den dood intreden, zonder dat van haaruitval iets te bemerken was. Thalliumtraumaticine 10 % gaf geen vergiftigingsverschijnselen en veertien dagen na de tweede applicatie trad een kale plek op. Ook nu waren er geen histiologische ver-

anderingen van de huid waar te nemen. PÖHLMANN kwam daarom tot de conclusie, dat steeds de ontharende werking van thalliumacetaat centraal aangrijpt en dat deze, gezien de krampen en de verlamningsverschijnselen waaronder vele proefdieren stierven, langs zenuwbanen tot stand komt. .

Tot andere conclusies kwam VIGNOLO LUTATI, die de door een 10 % oplossing van thalliumtraumaticine verkregen kaalheid als een zuiver locale werking wil verklaren. Hoewel hij geen microscopische huidveranderingen vond, pleitte het uitblijven van toxische verschijnselen bij het konijn volgens hem tegen een inwendige stoornis.

SPITZER kreeg haaruitval bij ratten door subcutane injecties van thalliumacetaat en ontdekte, dat de epilatorische en toxische dosis bij de jonge dieren veel verder uit elkaar lagen dan bij de oude. Terwijl bij de jonge dieren reeds na injectie van 2 à 3 m. gram haaruitval optrad, waarbij deze verder nog gezond waren, trad bij de oude pas na injectie van 9 m. gram eenige haaruitval op vlak voor den dood.

Toen men later thalliumacetaat bij den mensch ging gebruiken bleek, dat het ook voor den *volwassene* veel giftiger is dan voor *het kind*.

Noch door microchemisch onderzoek, noch door spectraal-analyse kon BUSCHKE thallium in de huid aantoonen en evenmin werden daarin histiologische veranderingen gevonden. Daar hij bovendien slechts zelden door locale applicatie van thalliumhoudende zalven op de huid de haren had zien uitvallen, kwam hij tot de overtuiging, dat de alopecie een centrale oorzaak moest hebben. Het lag het meest voor de hand om een zenuwwerking aan te nemen, daar bij de ver-

giftigde dieren nerveuse verschijnselen in den vorm van krampen en verlammingen werden gezien; ook bij de phtysici, door GIOVANNINI e.a. beschreven, kwamen analoge verschijnselen voor.

Het feit, dat het haarkleed normaal terugkwam, nadat de thalliumvoeding gestaakt werd, pleitte eerder voor een functioneele dan voor een anatomische afwijking in de inwendige organen. Ook het reeds vermelde behouden blijven van de tastharen wees er op, dat er zenuwinvloeden in het spel moesten zijn.

De zintuig- of tastharen bij het dier (op grond van hun bouw ook wel sinusharen genoemd, daar om de papil een bloedsinus loopt) verschillen namelijk van alle andere haren door hun innervatie. Terwijl de sinusharen een dwarsgestreepten musculus arrector pili hebben, die door cerebrospinale zenuwen wordt geïnnerveerd (aan den kop door den nervus trigeminus en den nervus facialis, aan de voorpooten door den nervus ulnaris), staan alle andere haren met hun gladden musculus arrector pili onder invloed van den sympathicus.

Het verschijnsel, dat steeds deze tastharen gedurende het epilatieproces blijven bestaan, bracht BUSCHKE op de gedachte, dat bij den haaruitval de sympathicus betrokken moest zijn.

Naast het symptoom van het gespaard blijven van genoemde haren werd door BUSCHKE en PEISER bij 10 % van het aantal ratten, speciaal bij de jonge (en soms bij jonge muizen), zes weken na het begin van de voeding met thalliumacetaat het optreden van een dubbelzijdige lenstroebeling opgemerkt. Hun eerste meening, dat dit een periphere thalliumwerking was, overeenkomende met die van naphthaline, moesten

zij prijs geven, daar thallium nooit in de lens kon worden aangetoond.

Samen met den ophthalmoloog GINSBERG (43) heeft BUSCHKE pathologisch-anatomisch deze lenzen onderzocht. De ontwikkeling van het cataract vertoonde overeenkomst met die van de ouderdomsstaar, die begint met kleine radiaire troebelingen. Het cataract door thalliumvergiftiging werd in de latere stadia, wanneer de lens geheel troebel was, vaak gecompliceerd door een iritis met synechiae posteriores.

Waarschijnlijk was bij de met thalliumacetaat gevoederde dieren een beschadiging, althans een functiestoornis van de bijschildklieren in het spel, immers, ook bij galvanocaustische vernietiging dezer orgaantjes komen naast dergelijke lenstroebelingen haaruitval en trophische stoornissen van de huid voor.

Volgens BUSCHKE zou de thalliumvergiftiging berusten op een endocrine-vegetatieve stoornis. Het feit, dat ook bij andere anomalieën der interne secretieorganen de haargroei beïnvloed wordt, versterkte hem in zijn meening. Zoo vinden wij een slechte ontwikkeling der beharing bij de dystrophia adiposo-genitalis, een hypertrichosis als symptoom van een acromegalie en een haaruitval bij patienten, lijdende aan morbus Basedowi.

Terwijl bij dieren, die men door galvanocaustiek van de bijschildkliertjes heeft beroofd, tetanie het eerste verschijnsel is, werd dit door BUSCHKE bij de ratten, die thallium kregen en bij welke zich een cataract ontwikkelde, nooit waargenomen. Wel bemerkte hij aan het beenderenstelsel van jonge ratten verschijnselen, die met de menschelijke rhachitis op één lijn waren te stellen. Door een stoornis in de verkalking waren de beenderen abnormaal week en vervormd door ver-

krommingen en fracturen. Op de plaats der fractuur was het been spoelvormig gezwollen en bestond het alleen uit osteoïd weefsel. Aan de macroscopisch normale gedeelten waren geen pathologisch-anatomische veranderingen waar te nemen.

Latere chemische onderzoeken van het bloedserum, door BUSCHKE en KLOPSTOCK bij ratten met dergelijke afwijkingen aan het skelet verricht, wezen uit, dat het calciumgehalte van het serum verhoogd is, wat volgens hen op tweeërlei wijze te verklaren zou zijn en wel doordat òf de beenderen niet in staat zijn, voldoende kalk uit het bloed op te nemen òf het in abnorme hoeveelheid afgeven aan het bloed.

Samen met CHRISTELLER en LOEWENSTEIN heeft BUSCHKE in den laatsten tijd ontdekt, dat ook de schedelbeenderen aan een stoornis in den groei onderhevig zijn bij langdurige voeding met thallium-acetaat. De schedelbotten voelen week aan en laten de röntgenstralen gemakkelijk door.

Toen het nu vaststond, dat de haaruitval samen met de op rhachitis gelijkende skeletveranderingen en de cataracten pasten in het beeld van een endocrine stoornis, trachtten BUSCHKE en zijn medewerkers ook andere symptomen hiervan te vinden. Inderdaad werden nog meer verschijnselen bij de proefdieren opgemerkt, die ook niet dan door het aannemen van een interne secretiestoornis konden worden verklaard. De jonge ratten bleven, in vergelijk met contrôledieren, achter in groei en ontwikkeling en maakten een achterlijken indruk. Bij hen trad geen geslachtsdrift op, terwijl deze bij oudere dieren verdween. De ratten waren ook weinig actief als zij gevoederd werden en maakten een slaperigen indruk.

Bij autopsie werden betrekkelijk weinig pathologisch-anatomische veranderingen aan de klieren van interne secretie gevonden. Bij enkele ratten vonden zij een atrophie van de testes, bij slechts één rat waren de follikels der schildklier atrophisch, was het colloïd verminderd en het epitheel afgeplat. De glandulae parathyreoideae waren echter niet veranderd.

Op grond van de geringe pathologisch-anatomische afwijkingen aan de endocrine organen en het snelle teruggaan van alle verschijnselen (uitgezonderd het cataract), wanneer men de toediening van thallium-acetaat staakte, meende BUSCHKE, dat de werking van thallium op de endocrine organen een chemische is, die slechts tijdelijke, physische veranderingen teweegbrengt. Teneinde een nader inzicht in deze kwestie te krijgen heeft hij zich sinds dien tijd ook toegelegd op het onderzoek van het bloedserum, waarop ik later terugkom.

Naast de belangrijke stoornissen in den groei en de ontwikkeling nam BUSCHKE een groote verandering aan het maagslijmvlies waar bij 80 van de 100 proefratten. Er ontwikkelde zich n.l. aan de met plaveisel-epitheel bekleede voormaag een ontstekingachtig proliferatief proces, zoodat de wand van de maag sterk verdikt en met papillaire woekeringen bezet was. Macroscopisch vertoonde het beeld veel overeenkomst met de veranderingen van het maagslijmvlies, die door de spiroptera worden veroorzaakt. (FIBIGER'S carcinoom). Ook microscopisch was er gelijkenis. Er bestond een hyperplasie van het stratum spinosum, dat, door de muscularis mucosae heen, papillen in de diepte zond. De mucosa was hyperaemisch en met leucocyten geïnfilteerd. Het ontbreken van atypie en de afwezigheid van metastasen pleitten tegen een maligne tumor

en vóór een proliferatieve ontsteking. Een directe werking van thalliumacetaat op het slijmvlies kon niet worden aangenomen, daar ook na subcutane injecties van het opgeloste zout dergelijke tumoren ontstonden en er bij plaatselijke aanwending van thallium, althans op de huid, nooit papilloom- of kankerachtige veranderingen van dit weefsel werden waargenomen. BUSCHKE nam aan, dat, evenals bij de endocrine stoornissen, ook hier de oorzaak moest gezocht worden in een onder invloed van het thalliumacetaat ontstane verandering van het bloedserum.

OLIVIER (65) nam later dezelfde veranderingen van het maagslijmvlies door thallium waar niet alleen bij ratten, doch ook bij muizen en caviae. Behalve in de maag zag hij dergelijke tumoren ook wel in het onderdeel van den slokdarm.

Om zijn meening, dat thalliumacetaat werkt op de endocrine organen, nog met meer bewijzen te staven, onderzocht BUSCHKE vervolgens de werking van het zout op den groei en de ontwikkeling van kikkerlarven. Door de onderzoekingen van GUDERNATSCH ¹⁾ e.a. is het bekend, dat voeding met thymus bij larven den groei bevordert en de metamorfose remt, zoodat reuzenlarven ontstaan, terwijl schildklierextract het omgekeerde doet, dus den groei tegengaat en de gedaante-verwisseling versnelt en zodoende aanleiding geeft tot de vorming van dwergkikkers. BUSCHKE en PEISER vonden nu, dat de larven van *Rana temporaria*, die drie weken verblijf hadden gehouden in water, dat per L. 1 m.gram thalliumacetaat bevatte, zoowel wat betreft den groei als de gedaanteverwisseling, sterk waren

1) Arch. f. Entwickl. mech. 35 (1912) pag. 457.

achtergebleven bij de contrôlelarven in normaal water. Terwijl een larve zich onder gewone omstandigheden in zes weken ontwikkelt tot een kikker, was na denzelfden tijd nog slechts bij 10% van de thalliumlarven een begin van metamorphose te zien, terwijl zij, wat hun grootte betrof, ook verre bij de normale ten achter stonden. De mortaliteit was niet grooter dan van de contrôledieren.

Vervolgens werden geheel normale larven in drie verschillende milieu's gebracht, welke er als volgt uitzagen:

a. Het water bevat per L. 1 m.gram thalliumacetaat en 50 m.gram schildklierextract.

b. Het water bevat per L. 1 m.gram thalliumacetaat en 50 m.gram thymusextract.

c. Het water bevat thalliumacetaat, schildklier- en thymusextract in dezelfde verhoudingen.

Het grootste gedeelte van de dieren, die in de milieu's *a* en *c* leefden, stierf, zoodat er na verloop van zes weken (de tijd, waarin een normale larve zich tot een kikker ontwikkelt) nog slechts enkele waren overgebleven. Van groep *b* was na dienzelfden tijd nog een groot aantal aanwezig.

Het verloop is als volgt:

Groep *a*: De larven blijven sterk achter in groei vergeleken bij normale. Hun grootte komt overeen met die van larven in zuiver thalliumwater; wat de metamorphose betreft, zijn zij dezen echter iets vooruit (invloed van het thyreoïdextract), doch na verloop van zes weken is de gedaanteverwisseling nog niet ten einde gebracht. Het thyreoïdextract heeft dus slechts ten deele den remmenden invloed, dien thalliumacetaat hierop uitoefent, kunnen opheffen.

Groep *b*: De dieren blijven in de eerste weken, zoowel wat de grootte als wat de ontwikkeling betreft, gelijk aan de larven in zuiver thalliumwater. Daarna gaat de gedaanteverwisseling echter sneller, de groei blijft geremd, zoodat na zes weken dwergkikkers zijn ontstaan. Het eindresultaat is dus hetzelfde als wanneer men normale larven in water brengt, dat thyreoïd-extract bevat. De verklaring van het verschijnsel kan echter niet dezelfde zijn. Bij de thyreoïd-larve wordt de dwerggroei veroorzaakt door de zeer snelle metamorphose, in het thallium- en thymushoudende water ontstaat de dwergkikker volgens BUSCHKE doordat het thymusextract, dat onder normale omstandigheden den groei bevordert, den verlangzaamden groei, dien thallium teweegbrengt, niet kan opheffen, doch daarentegen een invloed uitoefent op de schildklier van de larve in dien zin, dat de metamorphose, die door thallium alleen, geremd wordt, toch intreedt, doch vertraagd.

Groep *c*. Deze larven blijven uiterst klein, zij vertoonen geen gedaanteverwisseling en gaan na verloop van eenige weken alle te gronde.

De verschijnselen van stoornis in den groei en in de ontwikkeling van kikkerlarven, die thalliumacetaat teweegbrengt, gingen terug, wanneer BUSCHKE de larven weer in normaal water bracht. Dit versterkte hem in zijn meening, dat de stoornis in de endocrine organen niet op anatomisch aantoonbare afwijkingen berust, doch dat zij van functioneelen, chemischen aard is. Hij neemt dan ook aan, dat de geringe pathologisch-anatomische afwijkingen, die hij nu en dan bij hoogere dieren vindt, te beschouwen zijn als een uiting van de gestoorde functie dier endocrine organen.

In den laatsten tijd heeft BUSCHKE ook den invloed van thallium op den bronstcyclus van de muis bestudeerd. De verschillende fasen der functie van het ovarium kunnen worden vastgesteld niet alleen aan de veranderingen van het epitheel der vagina, maar ook aan die van haar secreet. Vooral door Amerikanen (STOCKARD, LONG e.a.) is dit vraagstuk onderzocht, waarbij zij hebben gevonden, dat in het stadium van rust het vaginale secreet alleen slijmcellen bevat en dat in den bronsttijd de verhoorde epitheelcellen van de vagina als zgn. „Schollen” in het secreet aanwezig zijn.

Samen met ZONDEK en BERMANN ging BUSCHKE bij 18 muizen na, of onder invloed van thalliumacetaat de bronstcyclus geremd wordt, wat inderdaad het geval bleek te zijn. De invloed van thallium was op te heffen door aan de dieren een extract van hypophysis en ovarium toe te dienen.

BUSCHKE en BERMANN, die ratten en muizen ook met loodacetaat langen tijd voederden, vonden, dat dit zout eveneens den cyclus tijdelijk stop zette en dat deze ook nu door een extract van hypophysis en ovarium weer te voorschijn kon worden geroepen, waaruit blijkt, dat de werking van het thalliumacetaat op den bronstcyclus niet zoo specifiek is.

Vele van de onderzoekingen van BUSCHKE werden door anderen bevestigd, doch over de pathologisch-anatomische veranderingen der endocrine organen bestaat eenig verschil van meening.

MAMOLI (57) voederde witte ratten langen tijd met thalliumacetaat en zag dezelfde stoornissen als BUSCHKE; vooral de jonge dieren wier moeder reeds met thalliumacetaat was gevoederd en die dus vergiftigd ter wereld

kwamen, vertoonden sterke afwijkingen in ontwikkeling en haargroei. MAMOLI vond echter nooit atrophie testis, daarentegen meermalen een bindweefselvermeerdering van de glandulae parathyreoïdeae en een enkele keer een atrophie van deze orgaantjes. Daar slechts in $\frac{1}{10}$ deel der gevallen een cataract ontstond, echter nooit tetanie optrad en bovendien nagel- en tandveranderingen altijd ontbraken, betwijfelde hij, of de cataracten hun oorzaak vinden in een verandering van de bijschildkliertjes. Hij wil eerder aannemen, dat de lenstroebelingen met een stoornis in de koolhydraatstofwisseling samenhangen en dus overeenkomen met de cataracten bij diabetes. Bloedsuikerbepalingen (volgens een gemodificeerde methode van BANG verricht) wezen uit, dat het gehalte aan bloedsuiker bij gezonde ratten ongeveer 0,78 gram per L. bedraagt. Bij zijn proefdieren vond MAMOLI tusschen den 9en en 13en dag, nadat hij met de voeding met thalliumacetaat was begonnen, de volgende bloedsuikerwaarden: bij 8 dieren bedroeg zij gemiddeld 0,68 gram per L., dus iets beneden den norm, bij 9 was zij zeer hoog en wel 1,90 gram per L. Het pancreas vond hij meestal histiologisch normaal en slechts in twee gevallen was er een geringe degeneratie van de eilandjes van LANGERHANS, zoodat hieruit geen conclusies te trekken zijn.

Ook heeft EHRHARDT (38) nog proeven met thalliumacetaat genomen teneinde een antwoord te geven op de vraag, in hoeverre giftige stoffen uit het moederlijke organisme tijdens het zoogen op de jonge dieren overgaan. Hij gaf aan de moederdieren tijdens de lactatieperiode een zeer hoge dosis thalliumacetaat, waardoor deze na verloop van vier dagen stierven. De jonge dieren, die daarna door een normale rat

werden gevoed, stierven niet, doch bleven klein en kaal, eerst na verloop van meerdere weken was van de thalliumvergiftiging niets meer te merken en waren zij in niets van normale ratten te onderscheiden. Hiermee heeft EHRHARDT dus aangetoond, dat een giftige stof als thalliumacetaat niet in dezelfde concentratie als waarin zij bij het moederdier aanwezig is, op de jongen overgaat. Zelfs kon hij in het geheel geen thallium in de melk aantoonen en nam hij daarom aan, dat de invloed op de jongen een zuiver hormonale is, die via de melk tot stand komt.

Tenslotte hebben BUSCHKE en zijn medewerkers zich de vraag gesteld, op welke wijze het thalliumacetaat de functieveranderingen der endocrine organen teweegbrengt en zij hebben, speciaal door bepalingen van de samenstelling van het bloedserum bij ratten, een inzicht in dit probleem gekregen.

Zij konden bij hun ratten zoowel door chronische voeding met thalliumacetaat als door subcutane injecties van het opgeloste zout, alsmede door metallisch thallium onder de huid te brengen, dezelfde vergiftigingsverschijnselen te voorschijn roepen. Was het metaal, dat zij onder de huid brachten, met een laagje van het sterk basisch reageerende thalliumhydroxyde bedekt, dan stierven de dieren aan een acute vergiftiging, waaruit volgens hen bleek, dat de alkalische factor een groote rol speelde. Door hun bepalingen van het calcium- en kaliumgehalte van het bloedserum meenen zij bovendien te mogen aannemen, dat thallium, op welke wijze het ook in het organisme wordt gebracht (per os, per subcutane injectie of implantatie), steeds primair een alkalose teweegbrengt. Daar het bovendien bekend is, dat thallium zich zeer gemakkelijk

met de halogenen verbindt, komt BUSCHKE tot de slotconclusie, dat de functieveranderingen der endocrine organen op tweeërlei wijze tot stand kunnen komen en wel:

1^o. Door de alkalose van het bloedserum.

2^o. Doordat het thallium als zoodanig zich met de secretieproducten der endocrine organen verbindt (o.a. met het jodiumhoudende secreet van de schildklier).

Pogingen van BUSCHKE en PEISER, om met minder giftige thalliumzouten hetzelfde te bereiken als met het acetaat, mislukten tot nu toe. Er zijn complexe organische verbindingen, waarin thallium driewaardig voorkomt, de thalliumdialkylhalogeenvbindingen; BUSCHKE en PEISER gebruikten thalliumdimethylbromide voor hun proeven. Bij muizen stelden de onderzoekers door injectie van de doodelijke dosis vast, dat de giftigheid van deze verbinding slechts $\frac{1}{10}$ bedraagt van die van het thalloacetaat, want de letale dosis van de broomverbinding was 10 keer zoo hoog. Subcutane injecties van een oplossing van dit complexe zout, die 10 keer zoo sterk was als die van de gewone epilatie-dosis van het thalliumacetaat, gaven bij ratten niet die veranderingen, die laatstgenoemd middel teweegbrengt. De oorzaak zou hierin gelegen kunnen zijn, dat het driewaardige thallium in de complexe verbinding veel minder giftig is of dat het zoo vast is gebonden, dat het als zoodanig niet wordt afgesplitst. Chemische onderzoeken hebben doen zien, dat thallium in deze verbinding inderdaad niet als ion fungeert, doch met de beide alkylgroepen een éénwaardig positief radicaal vormt.

Door al hun onderzoeken kwamen BUSCHKE en zijn medewerkers tenslotte tot de conclusie, dat een één-

malige dosis van 6—8 m.gram thalliumacetaat per K.G. lichaamsgewicht bij het dier een goeden haaruitval en geen bijkomstige verschijnselen geeft. Op deze basis fundeerden zij de latere toepassing bij den mensch.

HOOFDSTUK III.

THERAPEUTISCHE RESULTATEN IN ANDERE LANDEN.

Vóórdat men met de röntgenbestraling van het behaarde hoofd begon, teneinde het epilatieproces bij schimmelziekten te vergemakkelijken, was het een moeilijke opgave, een favus capitis te genezen, daar hiervoor altijd een geheele of gedeeltelijke verwijdering van de haren vereischt wordt. In gevallen, waarin het bij een groote uitbreiding van het proces gewenscht was, alle haren te epileeren, werd van een pikkap gebruik gemaakt, die een week lang op het hoofd bleef zitten, waarna deze, met meenemen van de erin vastgekleefde haren, werd verwijderd. De haren braken daarbij voor een groot gedeelte af. Het gebeurde niet zelden, dat gedeelten van de huid werden meegetrokken, zoodat deze methode terecht als een zeer ruwe en pijnlijke bekend stond.

Beperkte het ziekteproces zich tot enkele circumscripte plekjes, dan werden hier de haren één voor één met het epileerpincet verwijderd, wat, behalve pijnlijk voor den patient, zeer tijdroovend was voor den gene, die het deed. Om de laatste reden was deze wijze van behandeling bij de bestrijding van endemieën van favus capitis dan ook vrijwel onmogelijk.

Daar het bij de trichophytie en de microsporidie uitgesloten is, om de haarstompjes, als zij vast zitten, goed te

verwijderen (zij breken door hun broosheid vlak boven het huidniveau af), werden de lijdertjes aan deze ziekten vroeger vaak aan hun lot overgelaten, temeer, daar tegen den puberteitsleeftijd beide aandoeningen spontaan genezen. Het eenige wat men deed, was zorgen, dat de besmetting met de schimmel zich niet verder verbreidde. Dit bereikte men door de patientjes steeds een afsluitend hoofdverband te laten dragen.

De ondervinding, dat door röntgenbestraling van het behaarde hoofd de haren na ongeveer veertien dagen zoodanig los gaan zitten, dat zij voor een gedeelte spontaan uitvallen en verder gemakkelijk en pijnloos getrokken kunnen worden, was een groote stap vooruit op den weg der bestrijding van de schimmelziekten.

De röntgenstralen werken een tijdlang remmend op den groei van de haarpapil, waardoor de matrix atrophisch wordt en de haar tenslotte uitvalt.

Al werden vooral in het begin van de toepassing door ondoelmatige, dikwijls te hooge doseering, meerdere onaangename verschijnselen waargenomen als röntgenkaters, röntgendermatitis, zelfs ulcera en blijvende kaalheid, en was ook de haaruitval niet altijd zoo volledig als men dien wenschte, toch waren over het algemeen de resultaten goed en vond de nieuwe methode algemeene en zeer uitgebreide toepassing.

Zooals reeds gezegd was SABOURAUD de eerste, die in 1897 op het denkbeeld kwam, om het destijds veel gebruikte thalliumacetaat toe te passen als epilatiemiddel bij schimmelziekten van het behaarde hoofd. Het teweegbrengen van haaruitval, die in de gevallen van HUCHARD e.a. een onaangename complicatie was, stelde hij zich ten doel; hij wilde echter een doseering vinden, die, behalve deze tijdelijke kaalheid, geen

verschijnselen van neuritis zou geven, zooals die bij de phtysici, die met het middel waren behandeld, voorkwam. Deze dosis meende hij op de volgende wijze gevonden te hebben. Bij een jonge vrouw, wier leeftijd niet nader wordt aangegeven, die tegen dysenterie vier pillen, bevattende totaal 320 m.gram thalliumacetaat, gebruikte en na eenige weken haar haren verloor, stelde hij op grond van de plotselinge en totale kaalheid de diagnose: thalliumalopecia. Toen na zes weken de haren volledig terugkwamen en de patiënte verder geen klachten kreeg, leidde hij uit de hoeveelheid thalliumacetaat, die zij gebruikte, de dosis af, die hij ook voor patienten met schimmelziekten van het behaarde hoofd de juiste achtte, n.l. 5 m.gram per K.G. lichaamsgewicht (320 m.gram per 64 K.G.). Deze dosis werd in één keer gegeven, doch het bleek hem al spoedig, dat de hoeveelheid onvoldoende was. De haren vielen in het geheel niet uit of braken af, terwijl bij sommige patienten een vlekvormige kaalheid ontstond. Bij enkele patienten ging hij daarom over tot hogere doseeringen, zelfs tot 20 m.gram per K.G. lichaamsgewicht, bij anderen werd de inwendige therapie met een uitwendige gecombineerd in den vorm van een 10 % thalliumzalf, die gedurende veertien dagen geapplianceerd werd. De haaruitval was op beide manieren vollediger, doch tevens traden nu allerlei verschijnselen van intoxicatie op, waarvan de voornaamste waren: albuminurie, tachycardie, bloedingen en sterke salivatie. Zonder verder naar een juistere doseering of een minder giftig praeparaat te zoeken, heeft SABOURAUD hierom de methode weer verlaten en is hij tot de röntgentherapie teruggekeerd. Ondanks alle latere gunstige berichten omtrent de resultaten van thalliumepilatie is SABOURAUD bij zijn meening

gebleven: „que ce médicament est infidèle et de plus, fort dangereux.”

De proef scheen dus geheel mislukt, tot 20 jaren later, in 1917, van Mexico uit weer gunstige resultaten van thalliumacetaat als epilatiemiddel werden vermeld. Toen door den wereldoorlog in dit land gebrek aan röntgenbuizen was, kwam CICERO ¹⁾ op het denkbeeld, het door SABOURAUD schadelijk bevonden middel nog eens te beproeven, daar men anders genoodzaakt zou zijn, zijn toevlucht weer te nemen tot de oude, pijnlijke methode van de pikkap. De dosis van SABOURAUD (5 m.gram per K.G. lichaamsgewicht) gaf hij alleen aan kinderen beneden 4 jaar, terwijl een hoeveelheid van 7 of 8 m.gram hem bij grootere patientjes als de juiste voorkwam om een goeden haaruitval te krijgen. In welke gevallen hij 7, en in welke hij 8 m.gram toediende, wordt niet vermeld. Daar in Mexico het aantal patienten met schimmelziekten zeer groot is, kon CICERO de werking van het thalliumacetaat op gemakkelijke wijze nagaan. Bij 354 gevallen, die hij behandelde, waren zonder uitzondering de resultaten zeer goed. Er trad een, bijna steeds totale, kaalheid op in de derde week na gebruik van het middel, terwijl zes weken nadat het zout was ingenomen de nieuwe haargroei weer begon. In de zeer sporadische gevallen van een niet volledig uitvallen der haren vielen toch steeds de zieke wel uit, waardoor ook bij deze patienten de schimmelziekte tot genezing kon worden gebracht. Verschijnselen van vergiftiging zooals door SABOURAUD waren beschreven, merkte CICERO niet op. Wel kwam er nu en dan een geval voor van een erytheem of folliculitis van

¹⁾ Zie Peter ⁶⁸⁾.

het behaarde hoofd, welke verschijnselen zonder stoornis verliepen. CICERO zag, dat de randharen meestal vast bleven zitten en dat de oogharen en wenkbrauwen nooit uitvielen.

Waar CICERO zoo enthousiast over de nieuwe methode was, valt het niet te verwonderen, dat zijn opvolgers aan de inrichting ter behandeling van schimmelziekten n.l. OCHOTERENA en URUÉNA zijn voorbeeld volgden. Bij hun 200 patientjes, van wie alle boven 5 jaar 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht kregen, waren de resultaten even mooi; het oogenblik, waarop de haren uitvielen en dat, waarop zij terugkwamen, werd door hen na dezelfde tijden gevonden als door hun voorganger.

De beide onderzoekers merkten op, dat het tijdstip van haaruitval afhankelijk was van het gebruikte zout; hoe ouder dit was, des te later vielen de haren uit.

Ditzelfde verschijnsel is later door KLEINMANN (49—52) in Rusland opgemerkt. Andere onderzoekers vermelden het niet.

Ook PETER (68) heeft in Mexico nog enkele kinderen met thalliumacetaat behandeld. Eén keer zag hij een grootvlekkig erytheem optreden, dat slechts één dag aanwezig was en geen subjectieve klachten gaf. Gevallen van ernstige intoxicatie, die door CICERO en URUÉNA nooit werden gezien, nam PETER waar speciaal wanneer hij een tweede keer thallium bij denzelfden patient gebruikte. Als oorzaak van den slechten haaruitval, dien hij bij twee kinderen zag, meende hij het zout te moeten aanzien, dat misschien te oud kon zijn geweest en dus volgens URUÉNA minder krachtig. Een tweede dosis, nu van 9 m.gram per K.G. lichaamsgewicht, werd daarom na een paar weken toegediend. De ver-

giftiging openbaarde zich veertien dagen later bij beide patientjes in het optreden van maagdarfstoornissen, schietende pijnen in de beenen en duidelijk uitgesproken choreatische bewegingen. De toestand bleef meerdere dagen bestaan, tenslotte genazen beide en kregen zij mooie haren terug. Tegen een meer dan éénmalige doseering van thalliumacetaat werd dan ook reeds door PETER gewaarschuwd. Van de drie praeparaten, die hij gebruikte, voldeed dat, waarin thallium éénwaardig voorkomt, $C_2H_3O_2Tl$, het beste. De beide andere met driewaardig thallium, thalliacetaat en thalldiaethylacetaat, gaven niet zoo'n goeden haaruitval.

Het opvallende verschil, zoowel wat de resultaten van haaruitval als het optreden van complicaties betreft, tusschen de gevallen van SABOURAUD en die van de Mexicaansche onderzoekers kon volgens PETER veroorzaakt zijn òf door betere klimaatverhoudingen òf door gebruik van een minder toxisch thalliumpraeparaat in Mexico.

Op het dermatologencongres in Brussel (1926) heeft PETER (69) zijn bevindingen omtrent thalliumacetaat als epilatiemiddel meegedeeld op enthousiaste wijze met de woorden: „c'est le grand mérite du docteur CICERO d'avoir donné au monde médical une méthode, qui peut être employée par tous les médecins et leur donne les mêmes bons résultats qui, auparavant, étaient réservés aux seuls spécialistes des rayons X”.

De eersten, die de epilatiemethode in Italië toepasten, waren FIOCCO (41) en FELUGO (40). FIOCCO behandelde 100 kinderen; een dosis van 6 m.gram per K.G. lichaamsgewicht bleek geen voldoende epilatie te geven, terwijl hij van een dosis van 8 m.gram prachtige

resultaten zag zonder dat er ernstige vergiftigingsverschijnselen voorkwamen. In het bijzonder viel hem bij den haaruitval een verschijnsel op, waarvan nog geen der andere onderzoekers had gesproken n.l. het behouden blijven der lanugoharen.

FIOCCO gaf ook nog enkele kinderen 9 m.gram per K.G. lichaamsgewicht. De vergiftigingsverschijnselen waren toen duidelijker. Er traden gewrichtspijnen op en er deed zich een vermagering van 2 à 3 K.G. in één week voor. De urine was bij sommige patienten rijk aan phosphaten, bovendien was er wel eens alimentaire glucosurie. Bij sommigen was er een dystrophie van de nagels. Nieren en lever schenen niet beïnvloed te worden, in de functie van de glandula thyreoïdea en van de ovariën werd geen verandering gevonden.

Zoowel met 8 als met 9 m.gram was de spontane uitval zoo volledig, dat bijna nooit een epileerpincet noodig was. In enkele gevallen kwamen de haren eerst ongekleurd, doch spoedig daarop gepigmenteerd terug.

FELUGO in Genua had bij 40 kinderen, die hij 8—9 m.gram van het middel per K.G. lichaamsgewicht gaf, dezelfde goede resultaten als FIOCCO. Drie keer was de alopecia slechts een partiëele, twee keer vielen de haren in het geheel niet uit, doch in alle overige gevallen verliep de epilatie zonder eenige stoornis. De bijkomstige verschijnselen beperkten zich tot een lichte gastro-enteritis en arthralgieën.

De eindconclusie van de beide Italianen was dan ook, dat de nieuwe epilatiemethode even goed is als de bestraling en dat zij zonder bezwaar kan worden toegepast waar röntgenbehandeling niet mogelijk is.

Voordat BUSCHKE met de toediening per os bij den

mensch begon, beproefde hij eerst nog de aanwending van thalliumacetaat in zalfvorm op het behaarde hoofd, zooals vroeger al door SABOURAUD was gedaan. In 1921 waren aldus door SAINZ DE AJA (75) in Spanje drie patienten met goed gevolg behandeld. Hij gebruikte zalven, die 10 % thalliumacetaat of — sulfaat bevatten. BUSCHKE gebruikte een veel zwakkere, een 1 % thalliumzalf bij trichophytie van den baard. Hierdoor kwam echter niet alleen locale kaalheid tot stand, doch ook de hoofdharen vielen uit en die kwamen pas na een half jaar terug. Blijkbaar was dus thalliumacetaat in groote hoeveelheid geresorbeerd. De enkele gevallen, waarin hij de thalliumzalf op het behaarde hoofd aanwendde, mislukten.

Ook trachtte BUSCHKE bij drie patienten door iontophorese van een 1 % oplossing van thalliumacetaat de baardharen bij trichophytia barbae tot uitval te brengen. Het gelukte slechts in één geval, in de twee andere gevallen vielen echter alleen de hoofdharen, die niet behandeld waren, uit.

Vanwege den bijkomstigen uitval van haren op niet behandelde plekken heeft BUSCHKE en de zalfmethode en de iontophorese verworpen.

Toen hij nu door de jarenlange proeven op dieren de waarde van thalliumacetaat, per os toegediend, en de wijze waarop de haaruitval tot stand komt, voldoende kende, ging hij in 1925 over tot de behandeling zijner patienten met het nieuwe middel.

Eerst toen BUSCHKE (21—25) de methode nauwgezet had uitgewerkt en zijn publicaties omtrent de goede bruikbaarheid verschenen waren, waarin hij ook nauwkeurig de wijze aangeeft, waarop men thalliumacetaat moet toedienen, en tevens de contraindicaties vaststelt,

heeft de methode in de meeste Europeesche landen ingang gevonden. Slechts door enkelen, speciaal de Franschen, die haar gevaarlijk noemen, wordt zij geheel verworpen.

Juist na den oorlog was het aantal patientjes met trichophytie en microsporie in Duitschland sterk toegenomen. In de meening, dat het nieuwe middel goede diensten zou kunnen bewijzen bij het uitroeien der endemieën, begon BUSCHKE met de toepassing bij den mensch, omdat hij tegen de gebruikelijke therapie, de röntgenbestraling, meerdere bezwaren had.

Zijn bezwaren tegen de röntgenbehandeling zijn de volgende:

1^o. Er kan een gedeeltelijke kaalheid blijven bestaan, zekerheid, dat alle haren terug zullen komen, heeft men nooit.

2^o. Er kan een cerebrale prikkeling optreden in den vorm van hoofdpijn, misselijkheid, braken en duizeligheid.

3^o. Er kan een röntgendermatitis, zelfs een ulcus ontstaan, dat moeilijk te genezen is en de desinfecteerende nabehandeling van het behaarde hoofd verhindert.

4^o. Bij kinderen beneden drie jaar en idioten is de bestraling, omdat zij niet stil zijn, vaak onmogelijk.

Juist het laatste feit bracht BUSCHKE, zooals hij zelf zegt, ertoe bij idioten zijn eerste proefbehandelingen te doen. In samenwerking met LANGER behandelde hij 14 patientjes met trichophytie of microsporie van de „Irrenanstalt Wittenau”. Een éénmalige dosis van 6 m.gram per K.G. lichaamsgewicht leidde tot een circumscripten haaruitval en een te snelle regeneratie, waardoor geen voldoende desinfectie van de zieke huid kon plaats vinden. De dosis werd toen hooger genomen,

zoodat de onderzoekers meenden, met een dosis van 8 m.gram het doel te hebben bereikt: goeden haaruitval en geen toxische verschijnselen. Zes tot acht dagen nadat het medicament was ingenomen, begon de haaruitval en waren de haren manueel bij bosjes te verwijderen, terwijl gemiddeld na 19 dagen de epilatie voltooid was; alleen de lanugoharen bleven behouden, alsmede een haarrandje aan het voorhoofd. BUSCHKE neemt aan, dat deze randharen biologisch niet met andere hoofdharen overeenkomen. In sommige gevallen vielen de laterale deelen van de wenkbrauwen uit, de mediale gedeelten bleven steeds behouden, waarom BUSCHKE aanneemt dat deze haren overeenkomen met de tastharen bij het dier, welke door thallium ook nooit uitvallen.

Het terugkomen van de nieuwe haren geschiedde in de gevallen van BUSCHKE op de volgende wijze: zes weken na de toediening van thalliumacetaat werd het hoofd eerst bedekt met dunne, kleurlooze haren, die spoedig door normale, gepigmenteerde werden vervangen, zoodat na drie maanden niets meer van het epilatieproces te bemerken was.

Toen de eerste gevallen alle prachtig waren verlopen, er geen vergiftigingsverschijnselen zich hadden voorgedaan en de beharing altijd weer normaal werd na verloop van eenige maanden, ging BUSCHKE met de methode door en paste haar op groote schaal toe. Ook nu werd 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht, onverschillig welken leeftijd de kinderen hadden (mits jonger dan 15 jaar), weer steeds goed verdragen en waren de resultaten, wat den haaruitval betreft, bijzonder mooi.

Van de ernstige interne stoornissen, welke bij de chronische voeding bij dieren geregeld voorkwamen,

namen BUSCHKE en zijn medewerkers LANGER en SCHAYER geen enkele waar. Het enthousiasme van BUSCHKE voor de epilatie door middel van thallium-acetaat is dan ook zoo groot, dat hij deze methode boven de bestraling stelt. Als voordeelen noemt hij o.a. de volgende:

1^o. De epilatie is gelijkmatiger dan door bestraling, waarbij vaak eilandjes met haren blijven staan.

2^o. Er treden geen huidprikkeling, geen blijvende kaalheid, geen cerebrale prikkelingsverschijnselen op.

3^o. Kinderen beneden drie jaar en idioten kan men gemakkelijk het middel per os toedienen.

4^o. Bij endemieën van schimmelziekten van het behaarde hoofd kan men de methode gemakkelijker op groote schaal toepassen.

Zijn uitspraak luidt dan ook: „Es scheint uns also der Hauptvorzug der Thalliumbehandlung gegenüber der X-Behandlung in der Bequemlichkeit, Leichtigkeit, Schnelligkeit und Billigkeit der Anwendung zu liegen.”

Daar bij de dierproeven de thalloverbinding beter beviel dan het thallizout, nam BUSCHKE bij den mensch ook steeds thalloacetaat.

Terwijl in het begin der toepassing het zout door den medicus zelf nauwkeurig moest worden afgewogen, wat, gezien de kleine hoeveelheden, niet gemakkelijk was, bracht de firma KAHLBAUM op aansporen van BUSCHKE tabletjes in den handel, bevattende per stuk 0,1; 0,01 of 0,001 gram thalloacetaat. Hierdoor is de toediening veel vergemakkelijkt en heeft men slechts het benoodigde aantal tabletjes op te lossen, om, op 1 m.gram nauwkeurig, de dosis te geven. Een voordeel van dit praeparaat is verder, dat het in het labora-

torium van BUSCHKE door proeven op dieren geregeld op zijn deugdelijkheid wordt onderzocht.

De voorschriften, die BUSCHKE omtrent de toediening geeft, luiden als volgt:

1^o. *Gebruik steeds hetzelfde zout en liefst de thallo-verbinding.*

2^o. *De kinderen moeten, ter vaststelling van de totale dosis, nauwkeurig naakt worden gewogen.*

3^o. *De tabletjes moeten, goed opgelost in suikerwater, nuchter en in éénmaal worden ingenomen.*

Verder stelt hij nog de volgende regels op:

A. Thalliumacetaat mag *niet* gegeven worden:

1^o. Wanneer in de urine van den patient albumen wordt gevonden of wanneer deze lijdt aan een acute of chronische infectieziekte.

2^o. Wanneer reeds eerder, met slecht resultaat, een thalliumbehandeling werd ingesteld en dit nog niet langer dan acht weken geleden is.

Daar thalliumacetaat lang in het lichaam blijft (in enkele gevallen werd het na 44 dagen nog in de urine aangetoond) zou men bij een te vroege tweede toediening een cumulatieve werking kunnen krijgen, die tot intoxicatie aanleiding kan geven.

B. Thalliumacetaat mag *niet* in een dosis van 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht worden gegeven:

1^o. Aan patienten ouder dan 15 jaar.

Na intrede van de puberteit schijnt het organisme door een verandering in de onderlinge verhouding der verschillende organen van interne secretie het medicament niet goed meer te kunnen verdragen. De proeven van SPITZER bij jonge en oude ratten wezen reeds in die richting. Bij volwassenen schijnen de dosis curativa en toxica dicht bij elkaar te liggen. De maximale

dosis voor een volwassene bedraagt in totaal 150 m.gram.

2^o. Aan kinderen, die naar verhouding van hun leeftijd een te laag gewicht hebben.

Bij deze is de totale hoeveelheid thalliumacetaat, berekend naar 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht, te laag en blijft dus de verwachte epilatie uit. Het aanbrengen van een correctie van de totale dosis in verband met den leeftijd acht BUSCHKE ongewenscht, omdat gebleken is, dat kinderen met een te laag lichaamsgewicht gauw verschijnselen van vergiftiging krijgen.

De twee laatste categorieën van patienten wil BUSCHKE onderwerpen aan een gecombineerde behandeling van bestraling en thalliumacetaat, waarbij het hoofd als gewoonlijk in vijf velden wordt bestraald, maar gedurende korteren tijd en waarbij tegelijkertijd een gedeeltelijke dosis thalliumacetaat wordt toegediend, in dien zin, dat bij den volwassene de dosis van 150 m.gram niet wordt overschreden.

Hoewel indertijd zijn proeven met gecombineerde behandeling bij ratten mislukt waren, heeft hij toch deze methode bij den mensch beproefd. De gedachte, die hieraan ten grondslag lag, was de volgende: zoowel door bestraling als door toediening van thalliumacetaat per os worden de cellen van de haarpapil voor een korten tijd in hun normalen groei geremd. Bij bestraling werkt de prikkel van buiten af, terwijl thalliumacetaat via den sympathicus de groeistoornis geeft. Daar het hoogtepunt van beider werking ongeveer na veertien dagen bereikt is, zou de combinatie hetzelfde resultaat kunnen afwerpen als elke methode afzonderlijk in volledige dosis. Hoewel BUSCHKE hieromtrent nog niet zoo'n groote ervaring heeft, meent hij toch, dat ook

langs dezen weg een goede epilatie kan worden verkregen.

BUSCHKE en zijn medewerkers namen geen enkel geval waar, waarin 8 m.gram per K.G. lichaamsgegewicht niet goed werd verdragen, er werd nooit albuminurie gevonden en klachten van den kant van den patiënt werden niet vernomen.

Al vonden BUSCHKE's navolgers de methode ook niet allen zoo feilloos als hij dit heeft voorgesteld en kwamen er vaak in meerdere of mindere mate verschijnselen van vergiftiging voor, toch zijn de meesten over de bereikte resultaten zeer tevreden. Er zijn echter enkelen, die wegens het optreden van ernstige complicaties geheel van het middel hebben afgezien, zooals DARIER (30) en RITTER (72).

Niet altijd heeft men zich aan de grondregels van BUSCHKE gehouden.

a. Het nuchter toedienen van het medicament werd vooral in Rusland nagelaten, o.a. door LEWIN, (54.55) LOURIER en ZWITKIS (56). Het argument, dat LEWIN hiervoor aanvoert is, dat een middel, dat nuchter wordt ingenomen, sterk geconcentreerd en snel in de circulatie komt, waardoor het organisme geen gelegenheid heeft om afweerstoffen te vormen, wat wel het geval is, wanneer de stof, vermengd met maaginhoud, langzamer en in geringere concentratie geresorbeerd wordt. In het laatste geval zou het dus minder organotroop zijn. LEWIN geeft daarom $1\frac{1}{2}$ à 2 uur na het ontbijt thalliumacetaat, LOURIER en ZWITKIS tusschen 3 en 5 uur 's middags.

b. Van den regel om het medicament in één keer toe te dienen weken de Italianen PASINI (66) en DIVELLA

(32) af. Wanneer zij in gefractioneerde doses de bestemde hoeveelheid thalliumacetaat gaven met tusschenruimten van een paar dagen, was de werking een cumulatieve en vielen de haren zeer gemakkelijk uit. Namen zij de perioden echter langer, bv. 20 dagen, dan was de haaruitval slecht en werden de patienten vergiftigd.

c. De dosis van 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht werd in Engeland iets te laag gevonden. DOWLING (35.36) kreeg vooral bij donkere kinderen met 8.5 en 9 m.gram betere resultaten zonder dat ernstige stoornissen optraden. Zelfs ging hij wel tot 10 m.gram per K.G.

In München kreeg HEUCK (46) met 8 m.gram een onvoldoenden haaruitval en een te snelle regeneratie. Gaf hij 10 m.gram, dan waren resultaten prachtig en zag hij toch weinig complicaties. Het zou volgens hem kunnen zijn, dat de constitutie van meerdere Beiersche kinderen door de endemische krop een andere is of dat het jodiumhoudende drinkwater veel thallium bindt en zodoende onwerkzaam maakt.

Zijn er dus aan den eenen kant onderzoekers, die de dosis van BUSCHKE te laag vinden, aan den anderen kant werden er ook proeven gedaan, om met 7 m.gram tot het doel te komen. MGEUBROFF en LANDESMANN (59), die over het geheel niet erg tevreden zijn, hadden met de genoemde dosis geen slechtere resultaten dan met de officiële.

d. Wat het fabrieksmerk van het praeparaat betreft, worden vrij algemeen de thalloacetaat bevattende tabletten van de firma KAHLBAUM voorgeschreven. STERN en GREVEL (78) gebruiken het zout van de firma MERCK, dat zij zelf afwegen, terwijl DOWLING

tusschen de resultaten van het praeparaat van de fabriek van MAY and BAKER en het KAHLBAUMSche geen verschil kan bemerken.

e. Hoewel BUSCHKE steeds met nadruk zegt, dat de thalliumepilatie een methode is, die alleen bij kinderen beneden 15 jaar zonder gevaar kan worden toegepast en dat het geven van een volledige dosis aan een volwassene zeer gevaarlijk is, zijn er meerderen geweest, die de maximale totale dosis van 150 m.gram in deze gevallen hebben overschreden, wat soms tot ernstige verwikkelingen aanleiding heeft gegeven. STÜMPKE (79,80) gaf b.v. aan een 23-jarigen patient, die aan alopecia areata leed (bij welke aandoening het thalliumacetaat ook goede resultaten geeft volgens BUSCHKE), een dosis van ruim 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht. De patient verkeerde gedurende drie weken in een zwaar vergiftigden toestand, waarbij buikpijn, spierpijnen en dyspnoe het meest op den voorgrond traden. In het bijzonder zijn het de Russische onderzoekers, die zich aan een leeftijdsgrens ook niet storen. LOURIER en ZWITKIS gaven aan patienten van 16—51 jaar een volle dosis thalliumacetaat, die, berekend naar 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht, natuurlijk verre de door BUSCHKE vastgestelde maximale totale dosis overschrijdt. Merkwaardigerwijze verdroegen, althans volgens de Russische mededeelingen, de patienten het medicament uitstekend en ondervonden zij in geen enkel opzicht nadeelige gevolgen, terwijl de gewenschte haaruitval goed was. Dit is voor mij een onverklaarbaar feit, daar toch van alle zijden waarschuwende stemmen opgaan, om thalliumacetaat niet dan in kleine dosis aan den volwassene toe te dienen. Men zou geneigd zijn, aan te nemen, dat de

constitutie van de Russen dusdanig van die der West-Europeanen verschilt, dat het organisme in staat is, het zware metaal goed te verdragen.

De navolgers van BUSCHKE beproefden de nieuwe methode om verschillende redenen: sommigen uit vrees voor de nadeelige gevolgen, die de röntgenbestraling met zich mee kan brengen, anderen, vooral de Russen, dachten op deze wijze gemakkelijk hun schimmelen-demieën te kunnen uitroeien.

STERN en GREVEL (78), die de röntgentherapie niet alleen om hare onmiddellijke schadelijke gevolgen, doch ook vanwege mogelijk zich later openbarende hersenlaesies, een te zware ingreep vonden bij een, volgens hen, betrekkelijk onschuldige aandoening als de microsporie, hebben thalliumacetaat juist bij deze patientjes toegepast. Bij hun 20 gevallen, alle behandeld met een dosis van 8 m.gram van het praeparaat van de firma MERCK, kwam geen enkele complicatie voor. De schrijvers schuiven dit gunstige resultaat op rekening òf van hun weinig toxisch praeparaat òf van het goede klimaat(?). Ook over den haaruitval zijn zij goed tevreden, hoewel zij geen spontanen uitval waarnamen. De haren zaten soms na acht dagen los, bij anderen duurde het langer, zelfs wel eens achttien dagen, voordat met het epileeren kon worden begonnen. Dit is een verschil met de röntgenbestraling, waarbij vrij stipt na veertien dagen het epilatie-proces aanvangt. Het viel hen op, dat niet alleen, zooals BUSCHKE reeds gevonden had, de voorhoofdsharen niet aan het uitvalproces meededen, doch dat dit ook het geval was met de randharen in de slaapstreken en aan het achterhoofd, die dus blijkbaar eveneens

resistenter tegen den invloed van thallium zijn. Bij 17 van hun 20 gevallen verliep het epileeren vlot, bij één patientje was de haaruitval tot de kruin beperkt en bij twee was hiervan in het geheel niets te bespeuren. Gemiddeld drie weken na voltooiing van de epilatie begonnen de haren weer te groeien en was het haar, in tegenstelling met de dunne, nieuwe beharing na bestraling, direct krachtig en dik. Slechts in één geval kwamen de haren pas na twee maanden weer, zij waren eerst dun, doch werden vrij spoedig weer normaal. De slotconclusie van STERNEN GREVEL is de volgende: „Wir sehen in der Thalliumepilation die Methode der Wahl, in der Röntgenepilation nur ein Ultimum refugium wo erstere versagen sollte.”

STÜMPKE (79,80) voelt meer voor de behandeling door thalliumacetaat en bestraling samen dan voor de toepassing van thallium alleen, daar hij de epilatie zelfs door een dosis van 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht vaak onvolledig vond en daarom met een kleine bestralingsdosis moest nabehandelen.

Bij patienten met trichophytie van den baard, die hij volgens de gemengde methode behandelde, waren de resultaten slecht. Terwijl de baardharen niet voldoende uitvielen, was er een uitval van de hoofdharen. Hij gaf zijn patiënten 4 m.gram thalliumacetaat per K.G. lichaamsgewicht (de halve dosis). Hoewel dit voor den volwassene met een normaal lichaamsgewicht nog de maximale totale dosis van BUSCHKE overschrijdt (immers, bij een gewicht van 60 K.G. of meer moet hij minstens 240 m.gram toedienen), spreekt hij in deze gevallen niet over vergiftigingsverschijnselen.

Hoewel bij kinderen met microsporie, die hij met de

halve dosis thalliumacetaat en de halve röntgenepilatie-dosis behandelde, de resultaten bevredigend waren, gelooft STÜMPKE toch, dat deze methode nog meer dient te worden uitgewerkt.

Rusland is vanouds het land, waar zoowel favus als trichophytie en microsporie veelvuldig voorkomen. Er zijn streken, waar eigenlijk ieder mensch een schimmelziekte heeft. In de afgelegen en uitgestrekte gebieden is het natuurlijk ondoenlijk, bij alle patienten door een bestraling den haaruitval, die voor de genezing der aandoening noodzakelijk is, tot stand te doen komen, zoodat van een uitroeijing der endemieën tot nu toe geen sprake kon zijn. Geen wonder, dat de Russische dermatologen de methode van de thallium-epilatie met gejuich hebben begroet en dat zij direct begonnen zijn, haar bij een groot aantal patienten toe te passen. Uit Rusland krijgen wij dan ook na Mexico de grootste statistieken. De Russen zijn, op enkele uitzonderingen na, zeer enthousiast over de bereikte resultaten.

Zoo behandelde KLEINMANN (49-52) 114 gevallen, waarin de kinderen in leeftijd varieerden tusschen 6 maanden en 16 jaar. Patientjes zwaarder dan 25 K.G. kregen 7, de andere 8 m.gram van het middel per K.G. lichaamsgewicht. Van den 7en dag af waren de haren pijnloos te trekken en reeds na 14 dagen was het hoofd door spontanen uitval geheel kaal. Van de 114 behandelde kinderen verdroegen er 108 het thalliumacetaat zonder stoornissen. Bij 6 traden symptomen van vergiftiging op, die zich uitten als pijnen in de kuitspieren, diarrhoe, stomatitis, gewrichtspijnen en in één geval als voorbijgaande albuminurie. Vermelding verdient nog het feit, dat enkele kinderen 4-8 weken

nadat zij het medicament hadden ingenomen, een acuut optredende folliculitis kregen met hooge koorts waarbij alleen het aangezicht gespaard bleef en het behaarde hoofd het sterkst was aangedaan. KLEINMANN beschouwt dit als een haematogene toxicodermie en stelt het dus op één lijn met andere medicamenteuse uitslagen, b.v.: jood- en broomakne.

Toen er, wat den haaruitval betreft, geen enkel geval mislukt was, heeft KLEINMANN nog 51 patientjes behandeld, van wie 12 volgens de combinatiemethode (van beide middelen de halve dosis). De vergiftigingsverschijnselen, die nu met de epilatie-dosis van 8 m.gram thalliumacetaat optraden, waren veel ernstiger dan in de eerste gevallen. Hevige gewrichts- en spierpijnen, die eenige weken duurden, traden op den voorgrond. Er werd één geval van zeer ernstige vergiftiging waargenomen. Een drie-jarig kind kreeg behalve een hevige gastro-enteritis, die eenige weken duurde, een verlamming van vele spieren, gepaard met verlies van de sensibiliteit en de reflexen. Het gezichtsvermogen nam sterk af, waarschijnlijk door een neuritis van den n. opticus. Hoewel de toestand langzamerhand verbeterde, waren na 9 maanden de kracht der spieren en de visus nog niet weer normaal geworden. KLEINMANN kan dit geval niet anders verklaren dan door een individueele overgevoeligheid aan te nemen.

Het verschijnsel, vroeger door URUÈNA waargenomen, dat de kracht van het middel afneemt naarmate het praeparaat ouder is en het dan dus langer duurt, voordat de haaruitval begint, werd ook door KLEINMANN beschreven. Hij vond, dat deze praeparaten een verhoogde toxische werking hadden en verklaarde hiermee het voorkomen van meer intoxicaties bij de later door

hem behandelde patientjes. Terwijl door 8 m.gram de haaruitval steeds goed was, waren de resultaten van de gemengde behandeling die bij 12 patienten boven 15 jaar werd ingesteld, slechts in 4 der gevallen voldoende. Intoxicatieverschijnselen waren er bij deze behandeling niet. Een contrôle van al zijn patienten $\frac{1}{2}$ —1 jaar na de behandeling wees uit, dat er nooit laat optredende afwijkingen in het organisme waren voorgekomen, doch dat het aantal *recidieven* van de schimmelziekten grooter was dan na röntgenepilatie. (23 % tegenover 10 %). KLEINMANN kreeg den indruk, dat de nabehandeling bij thalliumepilatie veel langer dient te worden voortgezet dan na bestraling.

Ondanks de genoemde nadeelen is de slotconclusie van KLEINMANN, dat de thalliumepilatie een zeer bruikbare methode is bij kinderen en dat zij zeer goed in de plaats van de röntgenepilatie kan treden, waarbij toch altijd de gevaren van blijvende kaalheid en hersenbeschadiging te duchten zijn.

Naast KLEINMANN paste in Rusland BRONSTEIN (29) de nieuwe methode toe. Zijn waarnemingen betroffen een 34-tal kinderen. Volgens hem vielen ook alle randharen, hoewel iets later dan de andere haren, uit. Hij kwam dus tot de conclusie, dat het verschil in resistentie van de verschillende haren niet zoo groot is. De haaruitval was in alle gevallen zeer vlot en vergiftigingen zouden niet zijn opgemerkt.

De grootste statistiek leverden LOURIER en ZWITKIS (56), die in een half jaar (1926—'27) 500 patienten op de nieuwe wijze hun haren deden verliezen. Naar den aard der aandoening waren zij als volgt verdeeld: 180 microsporrie, 67 favus, 253 trichophytie. Onder deze patienten waren er 17 van een leeftijd tusschen

18 en 51 jaar, die alle een dosis van 8 m.gram per KG. lichaamsgewicht kregen. Zij zouden hiervan geen nadeelige gevolgen hebben ondervonden, wat, zooals gezegd, wel eenige verwondering moet wekken.

Als complicaties worden door LOURIER en ZWITKIS, berekend over hun 500 gevallen, vermeld:

1^o. In 25 % der gevallen pijn in de beenen, speciaal in de knieën en kuiten en in den nervus ischiadicus (vooral bij kinderen boven 8 jaar).

2^o. Maagdarmstoornissen (vooral bij jonge kinderen), soms gepaard met het afgaan van ascariden.

3^o. Conjunctivitis.

4^o. Lichenoïde uitslagen.

De haaruitval was meestal zoo volledig, dat zonder epileeren het hoofd binnen enkele dagen geheel kaal was en er zelfs geen lanugoharen achterbleven; slechts in 6 % der gevallen was het resultaat onvoldoende. Bij het terugkomen der nieuwe haren bleef vaak een rand over de protuberantia occipitalis langen tijd kaal.

In tegenstelling met de genoemde voorstanders zijn MGEUBROFF en LANDESMANN (59) slechts matig tevreden. Hun statistiek telt 65 gevallen, waaronder 5 van boven 15 jaar. Behalve 12 patienten, die een gemengde behandeling ondergingen, kregen allen een thalliumepilatiedosis van 6, 7, 8 of 9 m.gram. De verschijnselen van intoxicatie uitten zich, wat vanzelf sprekend is, het sterkst bij de volwassen patienten, bij wie weer de pijnen in de gewrichten en de spieren naast buikpijnen en maagdarmstoornissen op den voorgrond traden. De vergiftigingen bij de jonge kinderen verliepen lichter, doch kwamen in meer dan $\frac{1}{3}$ deel der gevallen voor en wel evengoed bij de lage dosis van 6 als bij de hooge van 9 m.gram. De kin-

deren hadden geen eetlust en klaagden over gewrichtspijnen. Over het geheel genomen verdroegen jonge kinderen het thalliumacetaat beter dan oudere. Ook van de 12 patienten die een gecombineerde behandeling ondergingen, waren er 4 die bijverschijnselen kregen. Hieronder was één vrouw van 47 jaar, die door 220 m.gram (dus volgens BUSCHKE een te hooge dosis) algemeen verzwakte, buikpijnen en oorpijnen kreeg. Wat het belangrijkste punt betreft, den haaruitval, konden de onderzoekers deze slecht in 25 van 62 gevallen voldoende noemen. De resultaten waren met 6 m.gram het slechtst, hierdoor mislukte $\frac{2}{3}$ deel der gevallen, terwijl in de helft der gevallen, met 7 of 8 m.gram behandeld, de haaruitval onvoldoende was. In de mislukte gevallen was de spontane uitval slechts zeer gering, een deel der haren scheen geen invloed te hebben ondergaan, een ander deel brak door broosheid bij het epileeren af. Naast het afbreken van vele haren stellen zij het snelle terugkomen aansprakelijk voor de vele *recidieven*, die zich na enkele maanden voordeden en wier percentage volgens hun statistieken meer dan 4 keer zoo hoog is als na voldoende bestraling. Tenslotte kwamen zij tot de conclusie, dat slechts bij 50% van de gevallen die met 7 of 8 m.gram thalliumacetaat werden behandeld, de haren voldoende waren uitgevallen. Geen wonder dat zij dan ook schrijven: „l'épilation post-thallique ne peut être comparée à celle que l'on observe après l'action des rayons X”.

Hoewel zij nog slechts een klein aantal patienten volgens de gecombineerde methode behandelden, kregen zij toch den indruk, dat ook deze wijze van behandeling niet zulke mooie resultaten geeft als dit door BUSCHKE werd voorgesteld.

Het verschil in gevoeligheid van het vegetatieve zenuwstelsel noemen zij de oorzaak van het nu eens wel, dan weer niet gelukken der epilatie met dezelfde dosis. Op grond van de onzekere resultaten en de toxische eigenschappen achten zij thalliumacetaat niet geschikt, om algemeen te worden toegepast en lijkt het hun gewenscht, dat naar minder giftige thalliumzouten wordt gezocht.

In Hongarije heeft PAUCHLY (67) de methode beproefd en noemt haar „bequem und ungefährlich”.

De Engelsche onderzoekers zijn ook zeer tevreden over de resultaten (DOWLING en KELMAN (35, 36), DRUMMOND (37)). Zij gaan zelfs vaak de dosis van 8 m.gram te boven. Door bedrust meenen zij de complicaties tot een minimum te kunnen reduceeren. De gemengde behandeling wierp de slechtste resultaten af, in de zes gevallen, die DOWLING aldus behandelde, was de haaruitval onvoldoende.

De Italianen zijn in den laatsten tijd niet zoo enthousiast als tevoren FIOCCO en FELUGO dat waren. Er worden zelfs enkele sterfgevallen vermeld tijdens de behandeling met thalliumacetaat. De mogelijkheid dat dit medicament hier mede de oorzaak van den dood is geweest, moet wel degelijk worden overwogen. Zoo zijn DIVELLA (32), PASINI (66) en MARIANI (58) van oordeel dat, om hare talrijke en dikwijls ernstige complicaties, de thalliumepilatie niet boven die der bestraling is te stellen, hoewel zij uit een oogpunt van gemakkelijke toepassing zeker de voorkeur zou verdienen.

In ons land was tot nu toe LEVY (53) de eenige, die iets omtrent zijn bevindingen met thalliumacetaat heeft vermeld. Hij vertelt ons in een zeer korte mededeeling,

dat door hem 26 patientjes werden behandeld, van wie 21 met 8 m.gram en 5 volgens de combinatie-methode. De aard van de hoofdaandoeningen, waaraan deze kinderen leden, wordt niet vermeld. LEVY schijnt een praeparaat te gebruiken, dat hij zelf afweegt. Volgens hem waren de resultaten met 8 m.gram schitterend. Behalve één geval van exantheem, gepaard met lichte verschijnselen van nephritis, noemt hij geen enkele complicatie. Na dit geval werden er 5 volgens de gecombineerde methode behandeld (van beide middelen de halve dosis). Het resultaat zou even prachtig zijn geweest als in de eerste gevallen. Toch ging hij later, zonder dat hij hiervoor een reden opgeeft, weer over tot de behandeling met 8 m.gram thalliumacetaat per K.G. lichaamsgewicht. Over de wijze van haaruitval en over het terugkomen der haren spreekt hij zeer in het algemeen.

Niet alleen in Europa, doch ook in Amerika en in Jeruzalem vond BUSCHKE navolgers. In Jeruzalem leverde DOSTROWKY (34) een statistiek van 22 gevallen. Hoewel meestal met 8 m.gram wel eenige spontane uitval te verkrijgen was, waren slechts in 13 gevallen de eindresultaten voldoende te noemen. De onvolledige haaruitval en de snelle regeneratie gaven den indruk, dat de haarmatrix door thallium slechts weinig in haar functie gestoord werd. Een vergelijking van het gemiddelde lichaamsgewicht van de Oostersche kinderen met dat van de Duitsche deed dit zeer in het nadeel van de eerste uitvallen, het deficit bedroeg tot 5 K.G. Zou men dus aan den eenen kant geneigd zijn, om bij zulke kinderen een correctie in de dosis aan te brengen in verband met den leeftijd, aan den anderen kant bleek dit te gevaarlijk te zijn, daar deze, als het

ware minderwaardige kinderen, een dosis van 8 m.-gram al slecht verdroegen en allerlei complicaties kregen. Wanneer men aan zulke patientjes thalliumacetaat zou willen geven, zou alleen een gecombineerde behandeling in aanmerking kunnen komen.

FELDEN (39) (N.York) kreeg goeden haaruitval en weinig vergiftigingsverschijnselen in 47 gevallen en zegt: „thalliumacetate is a valuable drug in producing epilation in children”.

Vatten wij de gegevens van de verschillende onderzoekers nu samen, dan blijkt, dat deze, zoowel wat den haaruitval als wat de complicaties betreft, zeer uiteenlopend zijn. Sommigen spreken van spontanen uitval, ook zelfs van de lanugoharen, terwijl anderen met eenzelfde dosis niet dan door geregeld epileeren de gewenschte kaalheid verkrijgen. Van de verschijnselen, die wijzen op een vergiftiging met het zware metaal thallium, staan steeds op den voorgrond: spierpijnen spontane gewrichtspijnen, ischias en maagdarfstoringen, alle symptomen, die ook de chronische loodvergiftiging kenmerken. BUSCHKE meent zelfs, dat hij door de therapeutische dosis van thalliumacetaat in enkele gevallen in het bloed een basophile korreling der erythrocyten heeft gezien zooals die karakteristiek is voor loodintoxicatie. Ofschoon zwaardere intoxicaties met albuminurie, bloedingen en choreatische bewegingen, zooals SABOURAND en PETER die beschreven, in de latere jaren niet vaak voorkwamen, toonen toch het door KLEINMANN beschreven geval en dat van RITTER (72), waarover ik nog zal spreken, duidelijk aan, dat men met de mogelijkheid van een zware vergiftiging door de therapeutische dosis bij overgevoelige patienten steeds rekening dient te houden.

In de laatste jaren zijn er enkele gevallen bekend geworden van opzettelijke vergiftiging door thallium, die vroeger zeker voor een lood- of arsenicumintoxicatie zouden zijn gehouden, omdat de symptomen hierop zeer veel gelijken. Het beeld van een zware acute thalliumvergiftiging werd door BUSCHKE, PEISER en KLOPSTOCK (26) beschreven. Dit geval betrof een 34-jarigen boekdrukker, die uit den aard van zijn beroep met metallisch thallium in aanraking kwam (thallium wordt verder ook gebruikt bij de fabricatie van verfwaren en glas). Deze patient nam als poging tot zelfmoord 750 m.gram thalliumnitraat in. Reeds den volgenden dag kreeg hij heftige pijnen in de beenspieren en in de gewrichten, benevens een dubbelzijdige ischias. De myalgieën bleven, waarschijnlijk door afzetting van thallium in de spieren, wel acht weken bestaan. Naast deze pijnen waren er ook maagdarfstoornissen, n.l. koliekpijnen en frequent braken. In het maagsap was geen vrij zoutzuur aanwezig. De huid vertoonde een algemeene pyodermie. Pas in de derde week openbaarde zich een haaruitval, het sterkst aan het behaarde hoofd, doch ook in oksel- en schaamstreek. De mediale wenkbrauwharen bleven behouden, de laterale vielen uit. Alle haren kwamen na verloop van een paar maanden terug. In de urine was albumen aanwezig en werden cylinders gevonden; het bloedbeeld vertoonde een lymphocytose (43⁰/o) en een eosinophilie (8⁰/o).

REDLICH (71) nam een geval waar, waarin een meisje van 21 jaar als poging tot suicidium het rattengift „Zelio” had ingenomen, dat 10⁰/o thalliumsulfaat bleek te bevatten. Het verloop was als in het boven beschreven geval. Verder bleven bij het meisje de menschen uit en werd in de urine geruimen tijd suiker gevonden.

Door KAPS (48) wordt een geval van krimineele, subacute thalliumvergiftiging beschreven, waarbij het slachtoffer meerdere dagen achtereen het rattengift „Zelio” in zijn voedsel gemengd kreeg. Opmerkelijk waren hier de verschijnselen, die aan de huid te zien waren: het gelaat was oedemateus en er was een erytheem met blaarvorming om den mond. Zijn visus ging sterk achteruit door een neuritis van den n. opticus. Terwijl de patiënten van BUSCHKE en REDLICH genazen, kwam deze man ter obductie, waarbij een degeneratie van hart, lever en nieren werd gevonden.

RUBE (73) heeft de chronische thalliumvergiftiging waargenomen bij arbeiders in fabrieken, waar uit ertsen het metaal wordt gewonnen. Zij, die nog slechts korten tijd daar werkten, hadden maagklachten en neuritiden, terwijl degenen, die reeds ernstig vergiftigd waren, een lenstroebeling met iritis kregen alsmede een retrobulbaire neuritis van den n. opticus.

Bij het therapeutische gebruik van thalliumacetaat werden door meerdere onderzoekers interne afwijkingen gevonden, waarvan sommige waarschijnlijk het gevolg zijn van een veranderde functie van het endocrine-vegetatieve systeem.

BUSCHKE en FLAMM (42), alsmede KLEINMANN, vonden geregeld in het bloed eosinophilie en lymphocytose, wanneer de patient de epilatiedosis van thalliumacetaat had gebruikt; bij een thallium-röntgenbehandeling was deze verandering in het bloed afwezig.

Van andere zijde worden deze waarnemingen echter niet bevestigd, LOURIER en ZWITKIS b.v. vonden niet geregeld een lymphocytose, terwijl er ook wel eens afname van het aantal eosinophile cellen werd

waargenomen. Ook PAUCHLY, MGEUBROFFEN en LANDESMANN vonden slechts onbeteekenende bloedveranderingen.

Eenige keeren werd een aanmerkelijke vermindering van het aantal roode bloedlichaampjes beschreven, die zeer goed door den invloed van een verandering in de onderlinge verhouding der endocine organen kan worden verklaard (NAEGELI (64)). Het meest sprekende geval werd door VON SZENTKYRALYI (81) beschreven, wiens 13-jarige patient een haemoglobinegehalte had van 50 (aantal erythrocyten 3.340.000), en bij wien de regeneratie twee maanden eischte. De pijnen in de lange pijpbeenderen en de drukpijn op de tibia en het sternum wezen op een ziek zijn van het beenmerg.

Op een prikkeling van den sympathicus zouden kunnen wijzen een lichen ruben planus, zooals die o.a. door DOMBROWSKY (33) werd gezien en het verschijnsel van de versterkte dermatographie, dat LEWIN (54) in $\frac{1}{3}$ deel der gevallen zag.

Over bloeddrukveranderingen is weinig bekend, geringe wijzigingen, zoowel in den zin van een verhooging als van een verlaging schijnen nu en dan voor te komen.

BUSCHKE en enkele anderen vonden een vermindering van het vrije zoutzuurgehalte van de maag, welk symptoom zij aan de door thallium opgewekte alkalose van het bloed toeschrijven. Over de daartoe noodige calcium- en kaliumbepalingen van het serum is nog weinig bekend.

De bezinkingssnelheid der chromocyten vond KLEINMANN bij de thalliumepilatiedosis nooit veranderd, we bij de gemengde behandeling, waarbij zij dus op rekening van de bestraling komt.

Tenslotte heeft LEWIN kort geleden (55) nagegaan, of door bepaling der oppervlaktespanning van de

urine een invloed van thallium op de lever kon worden gevonden, er werden echter geen afwijkingen langs dezen weg geconstateerd. Ook de nieren schijnen de epilatiédosis van thalliumacetaat goed te verdragen, behalve lichte albuminurie werden eigenlijk geen veranderingen in de urine gevonden.

Kort geleden (Maart 1928) verschenen nog weer twee mededeelingen, die duidelijk doen zien, dat de acten over het onderwerp: „thalliumacetaat als epilatiemiddel” nog lang niet gesloten zijn. Terwijl de slotzin van RITTER (72) luidt: „Wir haben die Thalliumtherapie endgültig aus den Medikationen unserer Klinik gestrichen”, schrijft GRSHEBIN (45): „diese Methode kann als Epilationsmittel bedingungslos empfohlen werden.” De reden, waarom RITTER de methode geheel van de hand wijst, was het uiterst slechte verloop bij twee patientjes; waarvan bij de één de haren in het geheel niet uitvielen en de andere stompzinnig werd en bleef.

Dit geval alsmede dat van KLEINMANN, waarbij dus door een therapeutische dosis zeer ernstige verschijnselen optraden, maant toch wel tot groote voorzichtigheid met het middel.

Behalve als epilatiemiddel bij schimmelziekten van het behaarde hoofd heeft BUSCHKE (27) in den laatsten tijd thallium ook bij verschillende andere aandoeningen trachten toe te passen, soms alleen en soms in combinatie met röntgenstralen. Hij meent bij alopecia areata succes te kunnen boeken. Ook bij huidcarcinomen, bij hyperhidrosis van de handpalmen, bij akne heeft hij het beproefd, doch over de resultaten laat hij zich nog liever niet uit.

HOOFDSTUK IV.

EIGEN WAARNEMINGEN.

Zooals uit het voorgaande overzicht blijkt, staan tegenover een klein aantal gevallen, waarin thallium-acetaat onvoldoenden haaruitval gaf en enkele, waarin zware vergiftigingsverschijnselen voorkwamen, een zeer groot aantal, waarbij de resultaten voldoende, volgens sommigen zelfs beter dan die van de bestraling waren en waarbij ook de vergiftigingsverschijnselen van geringe beteekenis of zelfs geheel afwezig bleven. Stoornissen, die langen tijd na de behandeling optraden, worden door geen der onderzoekers vermeld.

In de dermatologische kliniek te Groningen werden een aantal patientjes volgens de methode van BUSCHKE behandeld met het doel, om na te gaan, of het nieuwe epilatiemiddel geschikt is voor toepassing in de algemeene praktijk. Ofschoon de resultaten, die tot nu toe hier met de bestralingstherapie werden bereikt, zeer bevredigend waren, zou het een niet te onderschatten voordeel van de thalliumbehandeling kunnen zijn, dat, wanneer deze de bestraling kon vervangen, de medicus practicus, vooral ten plattelande, hierdoor in staat zou zijn, patientjes met schimmelziekten van het behaarde hoofd geheel zelf te behandelen. Waar in onze Noordelijke provinciën, vooral in de afgelegen streken, nog zeer veel gevallen van *favus capitis* voorkomen en

vaak alle leden van een gezin door deze ziekte zijn aangetast, zou, wanneer de geheele behandeling op een gemakkelijke wijze ter plaatse kon geschieden, beter tegen deze ziekte kunnen worden gestreden. Bij de röntgenbehandeling is het altijd moeilijk, om alle favuslijders uit een gezin in de kliniek te krijgen voor de bestraling. De bezwaren van een lange en moeilijke reis, gepaard met onkosten en tijdverlies, die, waar het een kind met een algemeene ziekte betreft, geen gewicht in de schaal leggen, komen juist bij aandoeningen als favus capitis, die de gezondheid niet direct schaden, op den voorgrond. Bovendien wordt een behandeling vaak uit onwil of laksheid geweigerd.

De bezwaren, die BUSCHKE tegen de bestraling aanvoert, werden door ons bij een 70-tal favuspatientjes, die hier in 1927 met röntgen waren behandeld, niet gevoeld.

1^o. Er werd geen geval van blijvende kaalheid waargenomen.

2^o. Cerebrale symptomen kwamen slechts een enkelen keer voor in den vorm van lichte misselijkheid.

3^o. Röntgendermatitis werd niet gezien.

4^o. Ook kinderen beneden 3 jaar konden met goed gevolg worden bestraald, wanneer zij door een verpleegster, voorzien van loodgummihandschoenen, werden vastgehouden.

Een derde wijze van behandeling, die door anderen tegenwoordig ook wordt toegepast, is de combinatie van thalliumacetaat en röntgenbestraling, beide in verminderde dosis. Daar deze methode voor den praktischen arts echter dezelfde bezwaren heeft als de bestraling alleen en dus in het kader van mijn onderzoek niet past, heb ik haar, behalve bij twee patienten, die te oud waren voor de epilatiedosis thalliumacetaat, slechts

bij twee kinderen toegepast teneinde toch een indruk te krijgen over de resultaten, die met deze methode worden bereikt.

Uit de waarnemingen van de verschillende onderzoekers is wel gebleken, dat, om welke reden dan ook (klimaatinvloeden?, hoog jodiumgehalte van het drinkwater?, constitutie van den patient?) de dosis, die BUSCHKE aangaf, soms te hoog, in andere gevallen te laag was. Het leek daarom gewenscht, na te gaan, welke doseering in onze streken het beste voldeed.

Van October 1927 tot Maart 1928 werden 30 patientjes opgenomen, van wie 20 beneden 10 jaar (jongste 7 maanden) en 10 boven dezen leeftijd waren (oudste 18 jaar); 23 hadden blonde haren en slechts 7 behoorden tot het donkere type. Uitgezonderd 3 patientjes met een trichophytie van het behaarde hoofd waren allen lijdende aan favus capitis (sommigen bovendien aan favus corporis), de schimmelziekte, die hier in het Noorden uitermate frequent voorkomt. Terwijl uit de statistieken van andere landen blijkt, dat daar trichophytie en microsporie veel vaker gezien worden dan favus, is de verhouding hier omgekeerd en overvleugelt de favus, wat de frequentie betreft, verre de beide andere aandoeningen. In 1926 werden op deze polikliniek 94 nieuwe favus-gevallen gezien, afkomstig uit de drie Noordelijke Provinciën, terwijl in 1927 zich 112 patientjes met deze aandoening lieten inschrijven. Het aantal gevallen van trichophytia capitis en microsporie bedroeg in 1926 resp. 35 en 9, in 1927: 37 en 11.

Onder de 30 voor een thalliumbehandeling opgenomen patientjes waren er slechts 5, die vroeger reeds een bestraling hadden ondergaan en die, waarschijnlijk doordat zij toen niet voldoende werden nabehan-

deld, nu met een recidief van de aandoening kwamen. Alle andere waren tevoren nog niet voor hun schimmelziekte behandeld. Over het geheel genomen keerden de kinderen in een goeden gezondheidstoestand. Behalve lichte bronchitis werden geen interne en evenmin neurologische afwijkingen gevonden; de urine bevatte bij geen van allen pathologische bestanddeelen; de reactie PIRQUET was bij allen negatief. Al zagen sommigen er minder goed gevoed uit, een groote wanverhouding tusschen den leeftijd en het lichaamsgewicht vertoonde er geen enkele, zoodat, althans om deze reden, niemand van een behandeling met de epilatiédosis thalliumacetaat behoefde te worden uitgesloten. De kinderen waren psychisch alle normaal en opvallende stoornissen in de functie der endocrine organen als dwerggroei en dystrophia adiposo-genitalis, waarbij men à priori een mislukking van de thalliumbehandeling zou kunnen verwachten, waren bij hen niet aanwezig.

Direct na inkomst werden de hoofden dagelijks met groene zeep gewasschen en met een salicyl-zwavelzalf verbonden. Na een observatie van eenige dagen werd aan de patientjes, wanneer er geen contraindicaties bestonden (zie de regels van BUSCHKE pag. 34), thalliumacetaat toegediend. Steeds werd gebruik gemaakt van het praeparaat van de fabriek KAHLBAUM, het *thalliumdepilatorium* in tabletvorm. De kinderen werden den dag, vóórdát zij het medicament zouden innemen, nauwkeurig naakt gewogen ter vaststelling van de juiste totale dosis. De benodigde tabletjes werden dienzelfden dag opgelost in een glas heet suikerwater. Nadat dit den volgenden morgen nuchter was opgedronken, kreeg de patient een uur later zijn

ontbijt. De Engelschen schrijven bedrust voor gedurende minstens een maand. Daar het hier gezonde kinderen geldt, is aan dezen eisch moeilijk te voldoen en kregen daarom dan ook de oudere patientjes (boven de 7 jaar) de vrijheid om rond te loopen; hiervan hebben zij geen merkbaren nadeeligen invloed ondervonden.

Van alle patientjes werden om de drie uren polsen ademhalingsfrequentie geteld; de temperatuur werd rectaal opgenomen; de haemoglobinebepalingen werden in de ongecorrigeerde SAHLI-waarde opgegeven. Bij de differentiële telling der leucocyten viel het op, dat bij sommige kinderen reeds vóórdat thalliumacetaat was toegediend, een eosinophilie bestond, waarvan niet in alle gevallen ascariden of andere wormen de oorzaak konden zijn, daar zelfs bij herhaaldelijk faeces-onderzoek in die gevallen geen wormeieren werden gevonden. Volgens SCHILLING (76) komt een eosinophilie bij patienten, die wormen hebben, ook meestal maar tijdelijk voor. BOBROV en KOGAN (28) onderzochten onlangs het bloed bij een aantal patientjes met schimmelziekten en zij vonden regelmatig hoge waarden voor de eosinophile cellen, welk feit zij, naar analogie van de helminthiasis, verklaren door een positieve chemotaxis tusschen de parasieten en de bloedcellen. Hoewel hieromtrent de meeningen verschillen en andere onderzoekers zelfs bij patienten met lichen trichophyticus bijna nooit een eosinophilie zagen, is het toch niet onmogelijk, dat, naast andere oorzaken, in enkele mijner gevallen de schimmel de verwekker van de eosinophilie is.

Doordat de zieke plekken van het hoofd bij den favuspatient, die zich op den kalen schedel door hun roodheid kenmerken, moeten worden nageëpileerd

totdat er in de nieuwe haren geen schimmels meer worden gevonden en de zieke huid verbleekt is, duurt deze nabehandeling meestal eenige maanden. Het was daarom in de meeste gevallen niet mogelijk, de patientjes tot het tijdstip van volkomen genezing in de kliniek te houden, zoodat de naëpilatie thuis moest geschieden. De toestand van het behaarde hoofd werd zooveel mogelijk poliklinisch gecontroleerd. De reeds genoemde bezwaren, die dit voor de meestal afgelegen wonende patientjes opleverde, waren, naast het feit, dat de ouders vaak de noodzakelijkheid van een geregelde contrôle niet inzien, oorzaak, dat het niet dan met veel moeite gelukte, allen nog eens of meermalen voor een na-onderzoek in de kliniek te krijgen.

Voordat van October 1927 af door mij bij meerdere kinderen de nieuwe epilatiemethode werd beproefd, waren reeds twee favuspatientjes in de kliniek met thalliumacetaat behandeld. Voorzichtigheidshalve wilde men bij deze eerste patientjes beginnen met een lagere dan de officiële Deutsche dosis en kregen zij 7 m.gram per K.G. lichaamsgewicht. Van het verloop dezer twee gevallen volgt hier een kort overzicht.

Geval 1. Siebe H., 13 jaar, opgenomen 23 Sept. '27, ontslagen 9 Nov. '27.

Donkere jongen, die in 1926 wegens een zes jaren bestaanden favus werd bestraald. De epilatie verliep toen vlot, de tijd van nabehandeling was waarschijnlijk te kort, zoodat hij nu met een recidief van de aan-doening wordt opgenomen.

Zijn lichaamsgewicht bedraagt 36 K.G. Temperatuur: 37°, pols: 75—85.

26 Sept. Hij krijgt, berekend naar 7 m.gram per K.G. lichaamsgewicht, 252 m.gram thalliumacetaat.

De haren zitten na 12 dagen los, de epilatie is gemakkelijk en pijnloos behalve aan den frontaal- en occipitaalrand.

Na 14 dagen is er eenige *spontane uitval*, die drie dagen duurt. De beharing wordt dun. De kale gedeelten zijn met talrijke zwarte puntjes bezaaid, ten teeken, dat er haren zijn afgebroken. Deze haren zijn 14 dagen later, wanneer zij weer eenige m.M. boven het huid-niveau uitsteken, aan hun knotsvorm herkenbaar. Op een vrij uiteinde van normale dikte volgt een dunner gedeelte, onder invloed van het thallium ontstaan. Deze haren zijn dus, waarschijnlijk door groote broosheid, reeds voordat het hoogtepunt van de trophische stoornis was bereikt, afgebroken. Het epileeren van de knotsvormige haren is pijnlijk.

21 Oct. Patient wordt *nabestraald* met $\frac{1}{3}$ röntgen-epilatiedosis.

7 Nov. De epilatie gaat vrij gemakkelijk.

9 Nov. De favusplekken zijn wel verbleekt, doch nog niet genezen. Ontslagen.

Patient vertoonde tijdens de behandeling geen verschijnselen van vergiftiging, met name had hij geen pijn in de beenen en geen maagdarfstoornissen. De urine bevatte nooit eiwit of suiker en in het sediment werden geen cylinders of bloedcellen gevonden. Temperatuursverhooging werd niet waargenomen. Polsfrequentie na den 8^{sten} dag: 60—100 (verhoogde labiliteit van het vegetatieve zenuwstelsel?) Toename lichaamsgewicht in 6 weken 4 K.G.

Na-onderzoek: Febr. 1928. De favusplekken zijn goed nageëpileerd. Op de gezonde gedeelten van het hoofd

is een dunne beharing aanwezig zonder kale plekken.

Mei '28. Er worden geen zieke haren gevonden, de litteekens zien er rustig uit en behalve op deze gedeelten, die dun behaard zijn, is de *haargroei weer normaal*. De patient wordt als *genezen* beschouwd.

Geval 2. Geertje H., 4 jaar, opgenomen 12 Sept. '27, ontslagen 22 Nov. '27.

Blond kindje met een diffuus verspreiden favus capitis.

Lichaamsgewicht 15,05 K.G.

14 Sept. Zij krijgt $15,05 \times 7 = 105$ m.gram thallium-acetaat ¹⁾).

Na 9 dagen zijn, behalve de zieke haren, ook die op de kruin gemakkelijk te verwijderen. De epilatie wordt na één dag weer gestaakt teneinde na te gaan of, en zoo ja, in welke mate spontane uitval zal optreden.

Precies *na 14 dagen* vallen de haren vrij sterk *spontaan* en vooral bij het wasschen van het hoofd uit, waardoor na drie dagen de beharing zeer dun is geworden. Verder gaat het proces echter niet. De overgebleven haren breken bij het epileeren in grooten getale in het huidniveau af. De randharen, zoowel in den nek als aan het voorhoofd, zitten vast en zijn pijnlijk bij het trekken.

Daar de afgebroken haren 14 dagen later weer boven het huidniveau zichtbaar zijn, moet dan ook reeds met de naëpilatie op de zieke gedeelten worden begonnen.

22 Nov. Het hoofd is nog grootendeels kaal en alleen de haren, die indertijd bij het epileeren afbraken, zijn

¹⁾ De totale hoeveelheid moet steeds tot een geheel getal worden afgerond, daar het thalliumacetaat in tabletvorm tot op 1 m.gram nauwkeurig kan worden toegediend.

nu ongeveer 1 c.M. lang en herkenbaar aan hun knotsvormig uiteinde. De zieke plekken moeten nog worden nageëpileerd. Ontslagen.

Het kind vertoonde geen enkel symptoom van vergiftiging. Haar gewicht nam in 10 weken 2 K.G. toe.

Na-onderzoek: 14 Mei 1928. Zij heeft *glanzend, vol haar* zonder kale plekken, de *favus is genezen*.

Hoewel bij het laatste patientje de epilatie vlotter verliep dan bij den jongen van het eerste geval (bij wien misschien de voorafgegane bestraling de haren resistenter tegen den invloed van het thallium heeft gemaakt) was toch ook bij haar, ondanks vrij goeden spontanen uitval, de dosis van 7 m.gram per K.G. lichaamsgewicht onvoldoende om het uitvallen der haren geheel vlot te doen verlopen en moest er door het veelvuldige afbreken reeds spoedig met de naëpilatie worden begonnen.

Teneinde een betere epilatie mogelijk te maken werden de volgende 7 kinderen alle behandeld met de officiële dosis (8 m.gram).

Geval 3. Henk H., 5 jaar, broertje van patientje no. 2. Opgenomen 10 Oct. '27, ontslagen 22 Nov. '27.

Blond kind, dat één guldengroote en meerdere kleine favusplekjes op de kruin heeft.

13 Oct. Zijn lichaamsgewicht bedraagt 18,13 KG.

Er worden geen interne of neurologische afwijkingen gevonden, de reflexen zijn levendig. De urine bevat geen pathologische bestanddeelen. Er zijn geen aanwijzingen om een stoornis in het vegetatieve zenuwstelsel aan te nemen. De polsfrequentie bedraagt 85, er is een duidelijke respiratorische arhythmie. De bloed-

druk is 95—50 m.M. kwik. De temperatuur is steeds beneden 37°.2. De pupillen zijn middelwijd. Er bestaat een zeer geringe dermatographie. Abnormale speeksel- of zweetsecretie wordt niet opgemerkt.

Bloedonderzoek: Haemoglobine 75.

Erythrocyten 5.100.000.

Leucocyten 7.000.

Diff. telling: eosinophile 5 %.

staafkern. 2 %.

segmentk. 56 %.

lymphoc. 33 %.

grootte monon. 4 %.

14 Oct. Patientje krijgt, berekend naar een dosis van 8 m.gram, 145 m.gram thalliumacetaat.

16 Oct. De avondtemperatuur is 37°,8.

18 Oct. Het kind maakt een suffen indruk, heeft een lichte conjunctivitis en rhinitis. De temperatuur is 39°.2. Aan polsen, knieën en enkels vertoonen zich symmetrisch puntvormige erytheemvlekjes, wat, samen met de catarrhale verschijnselen, doet denken aan beginnende mazelen. Er is echter geen enantheem en het symptoom van KÖPLIK is niet aanwezig. Er worden geen inwendige afwijkingen gevonden; de urine is normaal.

19 Oct. Er heeft zich een gegeneraliseerd, klein-vlekkig, op mazelen gelijkend *exantheem* ontwikkeld, dat alleen den rug vrijlaat en dat het sterkst is uitgesproken aan de *peripherie* van de extremiteiten, waar het aan knieën, enkels en polsen tot groote vlekken conflueert (fig. I). Tegen den avond wordt ook de rug ingenomen door een erythema punctatum en guttatum, dat hier en daar boven het huidniveau verheven is. De groote vlekken in de buurt der gewrichten zijn



Fig. I. Exantheem na thalliumbehandeling.

verdwenen en hebben plaats gemaakt voor symmetrische confluenties aan de onderarmen, de bovenbeenen en in den nek. Het kind maakt nu volledig den indruk van een mazelenpatientje en lijkt zwaar ziek. De temperatuur is 40° , de polsfrequentie bedraagt 180. Urine: albumen—, glucose—, urobiline—; sediment: leucocyten en uraatkristallen. *De diazoreactie is negatief.*

Bloedonderzoek: Leucocyten 6.800.

Diff. telling: eosinophile 0 %.
staafkern. 5 %.
segmentk. 57 %.
lymphoc. 34 %.
groote monon. 4 %.

20 Oct. Het exantheem is hier en daar op den romp tot groote vlekken geconflueerd, blijft op andere plaatsen puntvormig. Het kind maakt nog denzelfden zwaar zieken indruk, braakt herhaaldelijk en is geobstipeerd. Temperatuur en pols als gisteren. Urine: diazoreactie negatief. Er zijn geringe aanwijzingen voor een infiltraat in de rechter long (iets verkorte percussietoon en verscherpt ademgeruisch).

Bloedonderzoek: Leucocyten: 6.800.

Diff. telling: eosinophile 0 %.
staafkern. 8 %.
segmentk. 63 %.
lymphoc. 25 %.
groote monon. 4 %.

21 Oct. De temperatuur daalt tot 38° . Het kind is minder suf. Aan de beenen is het uitslag verbleekt.

Er zitten op de kruin enkele, vooral *zieke haren los*, doch patientje is te ziek om geëpileerd te worden.

22. Oct. Het exantheem is geheel verbleekt, er vertoonen zich nu *huidbloedingen* in den vorm van

petechiën rondom de beide schoudergewrichten, op den buik en op den rug. Het kind is nog zeer lusteloos en braakt meermalen. De temperatuur is 38°. De longafwijking is niet duidelijk meer aanwezig.

24. Oct. De algemeene toestand is veel beter, het kind braakt niet meer.

Bloedonderzoek: Haemoglobine 70.
Erythrocyten 4.900.000.
Leucocyten 7.800.
Diff. telling: eosinophile 5 %.
staafkern. 2 %.
segmentk. 40 %.
lymphoc. 50 %.
groote monon. 3 %.

De zieke haren worden getrokken.

26 Oct. De haren vallen sterk *spontaan* uit. Het epileeren gaat zeer gemakkelijk, zoodat het kind in twee dagen vrijwel geheel kaal wordt. Er zijn enkele jonge, korte haren, die vastzitten en ook de wolhaartjes en de randharen zijn pijnlijk bij de epilatie. De wenkbrauwen vallen niet uit.

22 Nov. De favusplekken op de kruin zijn iets minder rood. Er is nog slechts een begin van nieuwen haargroei aan het achterhoofd aanwezig. Patientje wordt ontslagen.

Het ziektebeeld, dat dit kind vertoonde, deed, wat het optreden van catarrhale verschijnselen en temperatuursverhooging reeds vóór het verschijnen van het exantheem betreft, alsmede door het aspect van het laatste denken aan mazelen; ook het ontbreken van een leucocytose wees in die richting.

Volgens nadere anamnese heeft het kind reeds mazelen gehad. Wij zouden hier te doen kunnen hebben met

een z.g.n. „biotrope reactie”, een verschijnsel, waarop vooral door MILIAN (60, 61, 62) de aandacht wordt gevestigd. Hij verstaat hieronder het opnieuw optreden van een infectieziekte, die de patient reeds korter of langer tevoren heeft gehad. Vooral na injecties van neosalvarsan en na het gebruik van treparsol per os nam hij dit waar. De morbilliforme en scarlatiniforme erythemen traden dan in den regel na 9 dagen op. Zoowel recidieven van mazelen als van roodvonk en roode hond heeft hij op deze wijze gezien; zij hadden alle de karakteristieke symptomen, die bij het ziektebeeld passen en bleken ook voor anderen besmettelijk te zijn.

In dit geval pleiten echter *tegen* de diagnose mazelen:

1^o. De afwezigheid van een enantheem en het symptoom van KÖPLIK.

2^o. Het negatief zijn van de diazoreactie.

3^o. Het begin van het exantheem op symmetrische plaatsen aan polsen, knieën en enkels en de eigenaardige distributie, waarbij het eerst de uiteinden der extremiteiten en pas later romp en gelaat werden aangetast, alsmede de groote vluchtigheid, waarmede het uitslag hier en daar conflueerde en weder verdween.

Op grond van deze overwegingen wordt de diagnose: *toxisch erytheem* door thalliumacetaat gesteld.

Er werden in het verloop van de behandeling geen verdere afwijkingen gevonden. De bloeddruk bleef gelijk, de wijdte der pupillen en de dermatographie veranderden niet. De polsfrequentie was steeds in overeenstemming met de temperatuur; salivatie werd niet opgemerkt. Behalve een vermindering van de eosinophile leucocyten tijdens de periode van het exantheem werd daarna een lymphocytose gevonden. Het lichaams-

gewicht nam aanvankelijk iets af, doch steeg daarna weer, zoodat de toename 0,65 K.G. bedroeg.

Na-onderzoek: 14 Mei 1928. Patientje is verder steeds goed gezond geweest. Het heeft *glanzend en dicht haar, de favus is genezen.*

Geval 4. Dina B, 11 jaar. Opgenomen 13 Oct. '27, ontslagen 11 Dec. '27.

Zij is een donkerharig meisje met een vrij uitgebreiden favus capitis, die sinds 2 jaar bestaat. Er worden bij haar geen interne of neurologische afwijkingen gevonden, de urine is normaal. De polsfrequentie bedraagt 64, de temperatuur is beneden 37°,3. Bloeddruk: 100—60 m.M. kwik. De pupillen zijn middelwijd. Er is een weinig uitgesproken dermatographie.

Bloedonderzoek: Haemoglobine 80.

Erythrocyten 5.000.000.

Leucocyten 8.800.

Diff. telling: eosinophile 5 %.

staafkern. 2 %.

segmentk. 45 %.

lymphoc. 45 %.

groote monon. 3 %.

Haar lichaamsgewicht bedraagt 33.7 K.G.

15 Oct. Berekend naar een dosis van 8 m.gram krijgt zij 269 m.gram thalliumacetaat.

21 Oct. De *zieke haren zitten los* en worden verwijderd, de gezonde kunnen nog niet worden geëpileerd.

25 Oct. Zij krijgt plotseling in den nacht *pijn in beide knieën* en aan de voetzolen, waardoor zij niet kan slapen. De pijnen zijn in den loop van den dag van dien aard, dat zij te bed moet blijven. Bovendien krijgt het kind pijn in het schouder- en het ellebooggewricht.

De gewrichten zijn niet gezwollen, goed bewegelijk en de pijn verergert bij beweging niet.

De epilatie is nu ook op de gezonde gedeelten van het hoofd gemakkelijk te doen.

26 Oct. De gewrichtspijnen duren voort. Er ontwikkelt zich bovendien beiderzijds een *ischias* met haar karakteristieke symptomen (drukpijn op bepaalde punten in het verloop van de zenuw, symptoom van LASÈGUE positief). De reflexen, de kracht en de sensibiteit blijven normaal.

27 Oct. Zij heeft *pijn in de kuitspieren* en in de buik- en borstspieren. De tibiae zijn pijnlijk bij druk.

Bloedonderzoek: Haemoglobine 80.

Erythrocyten 5.100.000.

Leucocyten 8.000.

Diff. telling: eosinophile 7 %.

staafkern. 2 %.

segmentk. 37 %.

lymphoc. 52 %.

groote monon. 2 %.

28 Oct. Patientje klaagt over diffuse *koliekpijnen in den buik*, welke het sterkst zijn uitgesproken in de streek van het colon descendens. Zij is geobstipeerd, de eetlust is slecht. Er is geen abnorme spierspanning; de temperatuur is normaal. In de urine worden geen afwijkingen gevonden, de faeces bevatten geen bloed en geen slijm. Waarschijnlijk hebben wij hier een geval van darm-spasmus, zooals die ook door BUSCHKE bij de acute thalliumvergiftiging wordt beschreven.

29 Oct. Er is een vrij sterke *spontane haaruitval*; de haren vallen vooral ook bij het wasschen in grooten getale uit en zijn verder met de hand gemakkelijk in bosjes te verwijderen, zoodat alleen enkele vast-

zittende haren met het pincet getrokken moeten worden. De wolhaartjes en de frontale en occipitale randharen zitten vast. De wenkbrauwen vallen niet uit.

De pijn in den buik en ook de spierpijnen nemen iets af.

2 Nov. Zij gevoelt zich veel beter en klaagt alleen over hoofdpijn.

Bloedonderzoek: Haemoglobine 78.
Erythrocyten 4.900.000.
Leucocyten 8.800.

Diff. telling: eosinophile 6 %.
staafkern. 4 %.
segmentk. 34 %.
lymphoc. 53 %.
groote monon. 3 %.

8 Nov. Haar algemeene toestand is uitstekend. De zieke plekken van het hoofd worden bleeker.

16 Nov. Het bloedbeeld is weer als bij inkomst.

23 Nov. Er is een begin van nieuwen haargroei vooral op het voorste gedeelte van de kruin, het achterhoofd is nog geheel kaal; er zijn geen knotsvormige haren.

5 Dec. In de nieuwe haren volgt op een kort pigmenthoudend uiteinde een grooter ongepigmenteerd gedeelte, waardoor zij bij beschouwing met het bloote oog aan de punten ongepigmenteerd lijken.

11 Dec. De haargroei is nog zeer dun, een strook van slaapstreek tot slaapstreek over de protuberantia occipitalis is nog geheel kaal. Patientje wordt ontslagen. De zieke gedeelten van het hoofd moeten nog worden nageëpileerd.

Het lichaamsgewicht van het kind nam geregeld toe en was bij vertrek 37.9 K.G. De bloeddruk vertoonde

geen veranderingen. Gedurende de eerste 5 weken, nadat zij het medicament had ingenomen, was de polsfrequentie toegenomen (100—110). De temperatuur was des avonds vaak $37^{\circ},8-38^{\circ}$. hiervoor was geen oorzaak te vinden. Veranderingen in de wijdte der pupillen, in de dermatographie en in de speeksel-en zweetsecretie waren er niet.

Na-onderzoek: Maart 1928. De meeste favusplekken zien er rustig uit. De haargroei is dichter geworden, doch de streek over de protuberantia occipitalis is nog dun behaard. De haren zijn op zichzelf zijdeachtig en dun.

12 Mei 1928. Het kind heeft *mooi glanzend haar*, dat, behalve op de aangetaste gedeelten, even dicht is als vroeger. *De favus is genezen.*

De volgende patientjes werden alle op geheel dezelfde wijze onderzocht. Terwille van een duidelijk overzicht en de leesbaarheid worden in hunne ziektegeschiedenissen behalve de verschijnselen van het behaarde hoofd alleen die symptomen vermeld, die van het normale afwijken, hetzij reeds vóór, hetzij na de behandeling met thalliumacetaat.

Geval 5. Wieger B., 7 jaar, broertje van patient no. 4. Ingekomen 13 Oct. 1927., ontslagen 11 Dec. '27.

Blonde jongen, die meerdere kleine favusplekjes heeft. Zijn lichaamsgewicht is 25.7 K.G.

Bloedonderzoek: Haemoglobine 80.

Erythrocyten 5.080.000.

Leucocyten 9000.

Differ. telling: basophile 4 %.

eosinophile 12 %.

staafkern. 3 %
 segmentk. 41 %
 lymphoc. 36 %
 gr. monon. 4 %

In de faeces worden nooit wormeieren gevonden, het is mogelijk dat de eosinophilie door de favus-schimmel is veroorzaakt.

15 Oct. Hij krijgt $25,7 \times 8 = 205$ m.gram thallium-acetaat.

21 Oct. *De zieke haren zijn los* en worden verwijderd.

Teneinde na te gaan, in hoeverre, zonder te epileeren, het hoofd kaal kan worden, wordt het alleen flink gewasschen en verder met rust gelaten.

26 Oct. Bloedonderzoek: leucocyten 10.900.

Different. telling: basophile 4 %
 eosinophile 18 %
 staafkern. 3 %
 segmentk. 25 %
 lymphoc. 48 %
 gr. monon. 2 %

1 Nov. Er is een sterke *spontane haaruitval*, waardoor in drie dagen een groot gedeelte der haren verdwijnt. Een volkomen kaalheid wordt het echter niet, bij de naëpilatie blijken de haren, die achterbleven, vast te zitten, het zijn weer vooral jonge, ongekleurde haren en lanugohaartjes, doch ook normale gepigmenteerde. Uit een atropisch deel blijkt, dat zij wel een invloed van het thallium hebben ondergaan, doch niet in die mate, dat zij spontaan uitvielen.

4 Nov. Op het behaarde hoofd ontwikkelt zich een uitgebreide *folliculitis*, die na ontlasting van pus met litteekens geneest (fig. II).

De verklaring, die KLEINMANN voor de gevallen van



Fig. II. Folliculitis capitis na thalliumbehandeling.

uitgebreide folliculitis gaf, lijkt mij voor dit geval niet de juiste. Immers, wanneer dit proces op één lijn zou zijn te stellen met toxische huiduitslagen als jood- en broomakne, zou het *alleen* voorkomen op het behaarde hoofd niet verklaard zijn. Mogelijk is, dat onder den invloed van het thallium de haarfollikels zoodanig zijn veranderd, dat de micro-organismen er gemakkelijker virulent worden.

20 Nov. De nieuwe haren worden zichtbaar. Het centrum van de kruin blijft eerst nog kaal. De haren staan hier dus het meest onder den invloed van de trophische stoornis.

19 Nov. Er is een diffuse, dunne haargroei.

Het bloedbeeld is weer als bij inkomst.

11 Dec. De haargroei wordt dichter; de zieke plekjejes verbleeken. Patientje wordt ontslagen. Zijn lichaams-gewicht nam 4 K.G. toe. Eosin. leucoc. 7 %.

Na-onderzoek: 14 Mei 1928. De jongen is steeds goed gezond geweest. Hij heeft *prachtig dicht en glanzend haar. De favus is genezen.*

Geval 6. Johan de J., blonde jongen van 4 jaar.

Opgenomen 1 Nov. '27, ontslagen 10 Dec. '27. Hij heeft gedissimineerde favusplekjejes.

Zijn lichaamsgewicht bedraagt 16,4 K.G.

3 Nov. Hij krijgt totaal 131 m.gram thalliumacetaat ($16,4 \times 8$).

10 Nov. Op zijn behaarde hoofd wordt een in sectoren verdeelde kap met unguentum picis geplaatst, teneinde te beproeven, of de oude, pijnlijke methode bij loszittende haren op een gemakkelijke wijze het hoofd kaal zal kunnen maken. Eén sector wordt terwille van een contrôle over het los gaan zitten der haren vrijgelaten.

14 Nov. De temperatuur is $39^{\circ},5$, er worden geen afwijkingen gevonden.

15 Nov. De temperatuur blijft hoog ($39^{\circ},7$).

Leucocyten: 8500.

Er zitten meerdere haren in het vrije segment los.

16 Nov. Patientje heeft een lichte rhinitis, terwijl zich een exantheem ontwikkelt, dat hetzelfde verloop heeft als bij het patientje van geval 3 (vluchtige confluenties, voorkeur voor de extremiteiten, negatieve diazoreactie) en waarbij het kind een zeer zieken indruk maakt. Aangezien dit kind volgens een betrouwbare anamnese geen mazelen heeft gehad, is dit dus zeker geen biotrope reactie en stellen wij hier op grond van dezelfde verschijnselen als in geval 3 de diagnose op een *toxisch erytheem*.

17 Nov. De haren zitten zeer los. De pikkap wordt afgenomen, doch dit is pijnlijk en gaat met bloedingen gepaard. Waarschijnlijk zaten niet alle haren los. Er moeten nog veel worden nageëpileerd.

21 Nov. Het hoofd is kaal met uitzondering van de lanugo- en randharen.

10 Dec. De zieke plekjes zien er nog geïrriteerd uit, er is nog een goede nabehandeling noodig. Een begin van nieuwen haargroei vertoont zich aan het achterhoofd. Ontslagen.

Het lichaamsgewicht nam in 6 weken 1 K.G. toe. Het bloedbeeld vertoonde in de derde en vierde week der behandeling een eosinophilie (8%), doch geen lymphocytose.

Na-onderzoek: 17 Jan. '28. De haargroei is nog zeer dun, de kruin is vrijwel kaal. De zieke plekjes zijn nog rood, de naëpilatie wordt voortgezet.

15 Mei '28. Het haar heeft weer de *normale dichtheid*,

doch het kind is *niet van zijn favus bevrijd*: er zijn plekjes met doffe haren, waarin de schimmel gevonden wordt. De nabehandeling is bij dit kind niet voldoende voortgezet, ook de moeder, die in Oct. '27 voor favus werd bestraald, heeft een recidief gekregen.

Beide patienten zullen nu worden bestraald.

Geval 7. Boukje de J., 2 jaar, zusje van patientje no. 6. Opgenomen 1 Nov. '27, ontslagen 13 Dec. '27.

Blond meisje met eenzelfde type van favus als haar broertje. Zij heeft geen mazelen gehad.

2 Nov. Haar lichaamsgewicht is 13,25 K.G.

3 Nov. Zij krijgt $13,25 \times 8 = 106$ m.gram thallium-acetaat.

15 Nov. De *zieke* haren kunnen worden geëpileerd.

17 Nov. Er is sterke *spontane haaruitval*, waaraan weer de rand- en de lanugoharen niet meedoen.

18—24 Nov. Zij heeft een *exantheem*, dat aan de polsen en op den rug begint en zich vervolgens over het geheele lichaam uitbreidt. Het gaat gepaard met een hoge temperatuur ($40^{\circ}.5$) en catarrhale verschijnselen van den darm (braken en diarrhoe, afgewisseld door obstipatie). Dit beeld is weer hetzelfde als bij de patientjes no. 3 en no. 6.

24 Nov. De epilatie is voltooid.

12 Dec. Er is een begin van nieuwen haargroei, de zieke gedeelten dienen nog te worden nageëpileerd. Ontslagen.

Het lichaamsgewicht van het kind nam in 6 weken 1 K.G. toe. Er werden geen bloedveranderingen gevonden.

Na-onderzoek: 14 Mei '28. Het kind bleef gezond. Het heeft weer normaal haar van *gewone dichtheid*. *De favus is genezen*.

Geval 8. Lucas O., 4 jaar, blond. Opgenomen 1 Nov. '27, ontslagen 11 Dec. '27.

Patientje heeft een uitgebreiden favus capitis.

Volgens de anamnese heeft hij geen mazelen gehad.

3 Nov. Zijn lichaamsgewicht bedraagt 15,55 K.G.

4 Nov. Hij krijgt, berekend naar een dosis van 8 m.gram, 124 m.gram thalliumacetaat.

6—8 Nov. Patientje heeft diarrhoe, zijn eetlust is goed en hij braakt niet.

15 Nov. De *zieke* haren zitten los.

Hij heeft weer diarrhoe. De temperatuur is 39°, er zijn geen afwijkingen te vinden.

16—20 Nov. Hij heeft een *morbilliform exantheem*, dat zich het eerst om den navel vertoont en zich vervolgens over het geheele lichaam uitbreidt; alleen de wangen blijven gedurende het geheele verloop vrij (fig. III).

Het kind maakt een zwaar zieken indruk, heeft een temp. van 40°; hij klaagt veel over buikpijn en is daarbij geobstipeerd; met het braaksel raakt hij meerdere ascariden kwijt. Evenals bij patientje no. 3 treden ook hier na verbleeking van het uitslag huidbloedingen op. De urine bevat gedurende een week een spoor albumen, geen cylinders of bloedcellen, vermoedelijk is dit een febriele albuminurie.

19 Nov. De haren vallen *spontaan* uit, er behoeft weinig te worden nageëpileerd.

24 Nov. Behalve lanugo- en randharen zijn alle haren nu verwijderd.

11 Dec. Het lichaamsgewicht, dat aanvankelijk daalde, is nu weer gelijk aan dat bij inkomst. Er werden bij dit patientje geen bloedveranderingen gevonden. Het wordt met een geheel kaal hoofd ontslagen.



Fig. III. Exantheem na thalliumbehandeling.

Na-onderzoek: 27 Jan. '28. Er is nog geen sprake van nieuwen haargroei, de favusplekken verbleeken.

10 Maart. Er zijn enkele nieuwe haren aanwezig.

15 Mei. De *beharig* is, behalve op de vroeger zieke plekken, *normaal*, het haar is zacht en glanzend, *de favus is genezen*.

Geval 9. Jeltina O., 2 jaar, blond. Opgenomen 1 Nov. '27, ontslagen 11 Dec. '27.

Zij is een zusje van patientje no. 8 en heeft eveneens favus. Zij zou geen mazelen hebben gehad.

Bij inkomst blijkt zij diarrhoe te hebben, waarom met de toediening van het epilatiemiddel wordt gewacht.

8 Nov. Berekend naar een dosis van 8 m.gram krijgt zij, bij een lichaamsgewicht van 12.25 K.G., 98 m.gram thalliumacetaat.

18 Nov. De haren zitten voor een groot deel zoo los, dat de epilatie zeer gemakkelijk gaat. Patientje heeft weer diarrhoe.

24 Nov. Er is *spontane haaruitval*, behalve aan de randen van het hoofd; door naëpilatie wordt zij geheel kaal.

25 Nov. Het kind heeft diarrhoe en braakt; zoowel per os als per anum raakt zij ascariden kwijt. Haar temperatuur is 40°,4.

26 Nov. Er begint zich een *exantheem* te ontwikkelen in den vorm van kleine vlekjes in beide oksels. In den loop van de volgende dagen neemt het hetzelfde karakter aan als bij haar broertje (geval 8). Ook zij is zwaar ziek.

29 Nov. Na verbleeking van het uitslag komen er aan den hals, op het sternum en om den navel petechiën.

11 Dec. Patientje wordt met een kaal hoofd ontslagen; haar lichaamsgewicht bedraagt 0.35 K.G. minder dan bij inkomst.

Na-onderzoek: 27 Jan. '28. Het hoofd is nog geheel kaal (fig IV).

10 Maart '28. Er is een gering begin van nieuwen haargroei.

15 Mei. Beharing geheel *normaal, de favus is genezen.*

Er worden in literatuur eenige gevallen van erythemen tengevolge van het gebruik van thalliumacetaat vermeld. In het geval van PETER (68) bestond een uitslag één dag. LEVY (53) vermeldt een toxisch erytheem, dat gepaard ging met een nephritis; in het door RITTER (72) beschreven geval had het exantheem het aspect van een kwikdermatitis. Ook DIVELLA (32) heeft op een vergadering van Italiaansche dermatologen meerdere gevallen medegedeeld, doch hierover ontbreken mij verdere gegevens; de door ons waargenomen morbilliforme exanthemen kunnen dus wel als toxische erythemen door thalliumacetaat worden opgevat.

Toen de complicaties met een epilatie-dosis van 8 m.gram thalliumacetaat zeer ernstig bleken te zijn, werd bij het volgende viertal patientjes uit één gezin, die behalve een favus capitis ook een favus corporis hadden, nogmaals een proef genomen met 7 m.gram, vooral ook, omdat deze kinderen in een verwaarloosden en slecht gevoeden toestand verkeerden, waardoor zij wellicht het giftige medicament nog slechter zouden kunnen verdragen dan sterke, gezonde kinderen.

De onvoldoende haaruitval, die in de eerste twee gevallen door de dosis van 7 m.gram was verkregen,

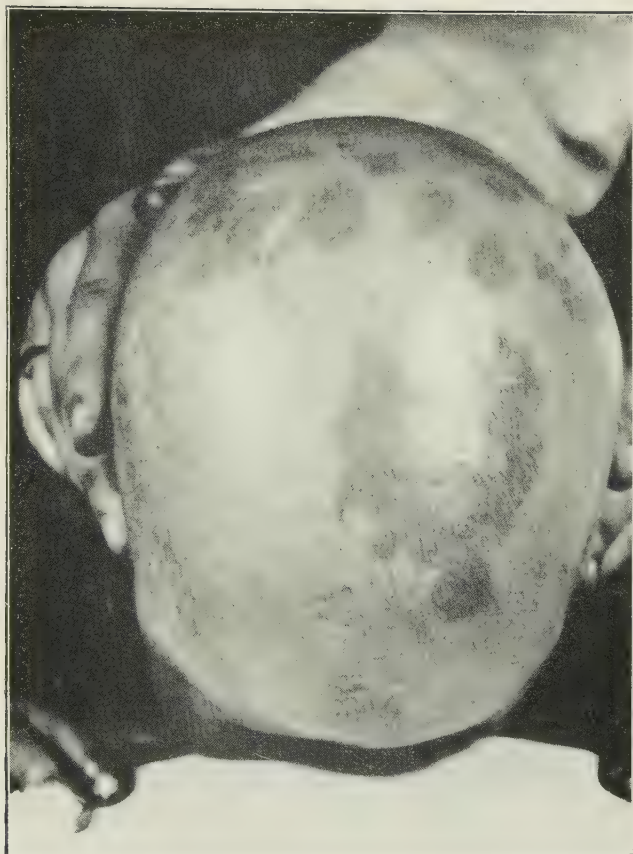


Fig. IV. Hoofd, dat drie maanden na de thalliumbehandeling nog kaal is.

mocht geen reden zijn, deze doseering direct als een te lage te verwerpen, daar uit de proeven van anderen is gebleken, dat de resultaten niet in alle gevallen slecht zijn. KLEINMANN behandelt b.v. kinderen, die zwaarder zijn dan 25 K.G., steeds met 7 m.gram en CICERO acht voor kinderen beneden de 5 jaar zelfs een dosis van 5 m.gram voldoende. Van de twee patientjes, die hier met 7 m.gram werden behandeld, kan bij patient no. 1, die tevoren was bestraald, de onvoldoende haaruitval even goed het gevolg zijn van een verhoogde resistentie der haren na bestraling als van een te lage dosis van het middel. De vier patientjes, die nu met 7 m.gram werden behandeld, hadden bij inkomst alle een eosinophilie, die door de aanwezigheid van wormen verklaard werd. Hun favus cutis corporis genas door penseeling met tinct. jodii 2% binnen twee weken. De gevallen verliepen als volgt:

Geval 10. Jantje B, 4 jaar. Ingekomen 16 Dec. '27, ontslagen 15 Jan. '28.

Blond kindje, dat eenige kleine favusplekjes op het behaarde hoofd heeft.

Haar lichaamsgewicht bedraagt 13,9 K.G. Polsfrequentie: 110. Morgentemperatuur: 36°, avondtemperatuur 37°,5.

17 Dec. Zij krijgt, berekend naar een dosis van 7 m.gram, 97 m.gram thalliumacetaat.

20—23 Dec. Patientje heeft diarrhoe en raakt daarbij meerdere ascariden kwijt. Zij braakt niet en de eetlust is goed.

28 Dec. Er zitten op de kruin enkele haren los, doch de meeste vertoonen nog geen neiging om uit te vallen en het trekken is pijnlijk. Deze haren breken bij de

epilatie zeer gemakkelijk af in het niveau van de huid.

29 Dec. Haar temperatuur is plotseling $39^{\circ},6$, zij is dyspnoeïsch (respiratie 46) en licht cyanotisch. Bij onderzoek van den thorax blijkt er beiderzijds een *bronchopneumonie* te zijn. Aantal leucocyten: 17000.

In de literatuur is door FELDEN (39) een analoog geval beschreven, waarbij hij in het midden laat, of de longafwijking in verband staat met de ingestelde thalliumtherapie. De mogelijkheid, dat er wel eenig verband bestaat, lijkt mij niet uitgesloten.

3 Jan. 28. Er is een *geringe haaruitval*, die alleen bij het wasschen van het hoofd merkbaar is. Bij de epilatie blijken er echter nog veel haren vast te zitten, deze breken bij het trekken af. Omdat het ziekteproces bij dit kind vrij circumscript is, wordt alleen het zieke deel zoo goed mogelijk geëpileerd.

De algemeene toestand is veel beter, de dyspnoe is verdwenen, er blijkt alleen nog een diffuse bronchitis te bestaan. Temperatuur: 38° .

9 Jan. De temperatuur is weer normaal.

15 Jan. De haren, die bij de epilatie afbraken, zijn reeds weer eenige m.M. boven het huidniveau en hebben een knotsvormig uiteinde. De naëpilatie moet dus nu reeds aanvangen. Patientje wordt ontslagen.

Reeds vanaf den tweeden dag nadat het kind thalliumacetaat had ingenomen, was de temperatuur iets boven de normale: de morgentemp. bedroeg $36^{\circ},7$, de avondtemp. 38° . Evenredig hiermee was de pols iets sneller (130). Ondanks een zeer goeden eetlust ging het kind niet in gewicht vooruit.

Na-onderzoek: 15 Mei 1928. Patientje heeft verder geen stoornissen gehad. Het behaarde hoofd ziet er normaal uit, de *favus* is genezen.

Geval 11. Klazien B., 7 jaar. Opgenomen 16 Dec. '27, ontslagen 15 Jan. '28.

Blond kind met een uitgebreiden favus capitis.

De nagel van de vierde vinger der rechterhand is door favus aangetast en wordt onder locale anaesthesie verwijderd.

Het meisje ziet er slecht gevoed uit, zij heeft een lichaamsgewicht van 19,2 K.G.

17 Dec. Zij krijgt $19,2 \times 7 = 134$ m.gram thalliumacetaat.

24 Dec. De meeste *zieke haren zitten los* en worden verwijderd.

29 Dec. Er wordt een begin gemaakt met het systematische epileeren. Er zitten echter veel haren vast, zoodat de epilatie pijnlijk is. Bovendien breken er ondanks zeer voorzichtig manipuleeren meerdere haren af in of onder het huidniveau. De moeilijkheden doen zich vooral gelden buiten het centrum van de kruin.

5 Jan. Er vallen bij het wasschen haren uit, doch de epilatie moet worden voortgezet en gaat nog met dezelfde bezwaren gepaard.

De haren, die afbraken, zijn na een week al weer zichtbaar. Zij hebben een knotsvormig uiteinde. De haar brak dus af, voordat het hoogtepunt der groeistoornis bereikt was. Opzettelijk werd een centgroot plekje, waar de haren vast zaten, niet geëpileerd. Aan deze haren blijkt bij verderen groei de trophische stoornis door het thalliumacetaat duidelijk uit een dun en pigmentloos gedeelte.

15 Jan. Patientje wordt ontslagen. De naëpilatie der zieke plekken moet direct beginnen. De toename van haar lichaamsgewicht bedraagt 0,65 K.G. Het kind vertoonde geen vergiftigingssymptomen.

Na-onderzoek: Febr. '28. De haargroei is nog dun

en onregelmatig, er zijn in het gezonde deel nog kale plekken. De zieke gedeelten zien er nog geïrriteerd uit.

Maart 28. De beharing is diffuus dichter geworden, het kind wordt nog geëpileerd.

April '28. *Haargroei normaal, de favus is genezen.*

Geval 12. Thijs B., 10 jaar. Ingekomen 16 Dec. '27, ontslagen 15 Jan. '28.

Patient is een donker type. Hij heeft een rijksdaalder-groote favusplek op de kruin, die omgeven is door enkele kleine zieke plekjes.

Hij heeft een lichaamsgewicht van 26 K.G.

18 Dec. Berekend naar de dosis van 7 m.gram krijgt hij 182 m.gram thalliumacetaat.

27 Dec.—30 Dec. Hij heeft een onverklaarde temperatuursverhooging ($38^{\circ},5$). Er is geen leucocytose. Patient gevoelt zich niet ziek.

4. Jan. De zieke haren kunnen gemakkelijk verwijderd worden.

7 Jan. Er is een geringe spontane uitval. De epilatie levert dezelfde bezwaren op als in de beide voorgaande gevallen; de bewerking is pijnlijk en vele haren breken af, waardoor het overblijvende deel bij den donkerharigen jongen als een zwart puntje in de follikel zichtbaar blijft.

7—10 Jan. Hij klaagt veel over *buikpijn*, braakt en is geobstipeerd. Er is geen abnorme spierspanning; de temperatuur is 38° . Drukpijn het sterkst links in den onderbuik. Tevens klaagt hij over pijn in de knieën. De verschijnselen komen overeen met die van patientje no. 4, doch zijn in veel lichter grad aanwezig.

17 Jan. Ontslagen. De naëpilatie van de zieke plekken, die reeds weer met knotsvormige haren bezet zijn,

zal thuis plaats hebben. Het lichaamsgewicht nam bij dezen patient 0.5 K.G. toe.

Na-onderzoek. Febr. '28. Er is een diffuse, dunne beharing, de zieke plekken moeten nog worden nageëpileerd.

Maart '28. De haargroei is dichter geworden.

April '28. De *beharings* is weer normaal, de zieke plekken zijn verbleekt. *De favus is genezen.*

Geval 13. Harm B. 12 jaar. Ingekomen 16 Dec. '27, ontslagen 15 Jan. '28.

Hij is een kleine, blonde jongen met een lichaamsgewicht van 26.4 K.G. Zijn favus capitis is zeer uitgebreid.

18 Dec. Hij krijgt $26,4 \times 7 = 185$ m.gram thalliumacetaat.

29 Dec. De zieke plekken worden geëpileerd, er breken echter meerdere haren door groote broosheid af.

29 Dec.—5 Jan. De jongen klaagt nu en dan over *pijn links in den buik*. Hij is geobstipeerd, braakt niet. De temperatuur is normaal.

3 Jan. Er is een *geringe spontane haaruitval*. De epilatie levert dezelfde moeilijkheden op als in de drie voorgaande gevallen.

15 Jan. De zieke plekken zijn reeds weer bezet met haren, die, zooals uit hun knotsvorm blijkt, bij de epilatie zijn afgebroken. Het naëpileeren moet dus direct beginnen. De jongen ging 1 K.G. in gewicht vooruit en wordt thans ontslagen.

Na-onderzoek: Febr. '28. De nieuwe haren zijn zichtbaar, de zieke plekken zien er nog geïrriteerd uit.

Maart '28. Er is een diffuse, dunne beharing aanwezig.

April '28. De *haargroei* is op het gezonde gedeelte

weer *normaal*, doch nog zeer dun op de vroeger zieke plekken, die nu verbleekt zijn. *De favus is genezen.*

Uit deze vier gevallen blijkt, dat de epilatie-dosis van 7 m.gram veel slechtere resultaten oplevert wat den haaruitval betreft als de dosis van 8 m.gram. Hoewel de vergiftigingsverschijnselen veel minder ernstig waren, werd deze dosis vanwege de moeilijkheden, die de epilatie gaf, niet weer gebruikt.

Teneinde een beteren haaruitval te verkrijgen en tegelijkertijd de vergiftigingsverschijnselen van de dosis van 8 m.gram te ontgaan, werd bij de volgende 6 kinderen van een dosis van 7,5 m.gram gebruik gemaakt. Deze patientjes behoorden tot één gezin (leeftijd 1—12 jaar), zij waren alle blond en zagen er sterk en gezond uit. Allen leden aan favus capitis. Vijf hadden bij inkomst een eosinophilie, die niet door de aanwezigheid van wormen verklaard kon worden.

Geval 14. Abeltje P., 11 jaar. Opname 20 Jan. '28, ontslag 17 Febr. 1928.

23 Jan. Berekend naar een lichaamsgewicht van 30,7 K.G. krijgt zij $30,7 \times 7,5 = 230$ m.gram thalliumacetaat.

28 Jan. Patient heeft eenige keeren een neusbloeding; de bloeddruk en het bloedbeeld vertoonen geen veranderingen.

30 Jan. De zieke plekjes worden geëpileerd.

30 Jan.—6 Febr. Het kind klaagt dagelijks over *hoofdpijn*.

9 Febr. De *haren vallen sterk uit* en kunnen in bosjes met duim en wijsvinger verwijderd worden, zoodat het hoofd in twee dagen vrijwel geheel kaal wordt.

17 Febr. Er zijn reeds weer haren zichtbaar, doch

uit een atrophisch gedeelte, dat zij bezitten, blijkt, dat deze haren bij de verwijdering zijn afgebroken. Bij dit zeer blonde kind was op het kale hoofd het zich in de follikel bevindende gedeelte van de haar niet te zien. Het aantal van deze knotsvormige haren is echter lang niet zoo groot als bij de patientjes, die met een dosis van 7 m.gram werden behandeld.

Het meisje wordt ontslagen, zij zal thuis worden nageëpileerd. De dermatographie was in de tweede en derde week iets sterker dan bij inkomst, doch bereikte geen pathologischen graad. Het kind ging 1.7 K.G. in gewicht vooruit.

Na-onderzoek 13 Maart '28. Er is een diffuse, dunne beharing, zonder kale plekken.

23 Mei '28. Het haar is weer *normaal*, één favus-plekje wordt nog nageëpileerd.

Geval 15. Froukje P., 10 jaar. Opname 20 Jan. '28, ontslag 17 Febr. 1928.

23 Jan. Haar lichaamsgewicht bedraagt 27.9 K.G., zij krijgt volgens een dosis van 7,5 m.gram 209 m.gram thalliumacetaat.

30 Jan. De *zieke* haren worden verwijderd.

2 Febr.—8 Febr. Het meisje klaagt nu en dan over lichte *pijn in de knieën*.

9—11 Febr. *De haren vallen sterk uit*, evenals haar zusje wordt zij door epilatie zeer gemakkelijk in twee dagen kaal.

17 Febr. Uit het reeds nu zichtbaar zijn van haren, die een knotsvorm bezitten, blijkt, dat ook hier enkele tijdens de epilatie zijn afgebroken.

Na-onderzoek: 13 Maart '28. Er is een onregelmatige, dunne haargroei aanwezig.

23 Mei '28. De beharing is *normaal*, één zieke plek wordt nog nageëpileerd.

Geval 16. Frederik P., 7 jaar. Opname 20 Jan. '28, ontslag 17 Febr. '28.

24 Jan. Zijn lichaamsgewicht bedraagt 21,3 K.G., hij krijgt, volgens een dosis van 7,5 m.gram, 160 m.gram thalliumacetaat.

30 Jan. De *zieke haren* worden geëpileerd. Omdat zijn proces circumscrip is, wordt verder de spontane haaruitval afgewacht.

8 Febr. *De haren vallen uit*, het hoofd wordt nu eenige keeren daags gewasschen, doch niet geëpileerd. Na drie dagen is het haar zeer dun geworden, doch valt verder niet uit. Naast een gering aantal normale haren zijn het vooral ongekleurde, jonge haren, wol-en randharen, die vast zijn blijven zitten.

17 Febr. Ontslagen. Het kind heeft geen enkel symptoom van vergiftiging vertoond. De dermatographie was vanaf de tweede week iets sterker dan bij inkomst.

Na-onderzoek: 13 Maart. De haargroei is vrij *dicht*, *de favus is genezen*.

Geval 17. Anna P., 5 jaar. Opname 20 Jan. '28, ontslag 17 Febr. '28.

24 Jan. Zij weegt 18,05 K.G. en krijgt 7,5 m.gram thalliumacetaat per K.G. lichaamsgewicht, totaal dus 135 m.gram. Zij heeft geen eosinophilie.

31 Jan. De *zieke plekjes* kunnen gemakkelijk geëpileerd worden.

6 Febr. De haren vallen voor een deel *vanzelf* uit, het hoofd wordt door een gemakkelijke epilatie binnen twee dagen kaal.

12 Febr. Het bloedbeeld vertoont een eosinophilie (9 %) en lymphocytose, die tot haar ontslag blijven bestaan.

17 Febr. Er zijn enkele knotsvormige haren aanwezig. Ontslagen. Patientje vertoonde geen vergiftigingsverschijnselen, ging 0,15 K.G. in gewicht vooruit.

Na-onderzoek: 13 Maart '28. Diffuse dunne haargroei, naëpilatie van de nog roode plekjes.

23 Mei. Haargroei van *normale dichtheid*. *De favus is genezen*.

Geval 18. Willem P., 2 jaar. Opname 17 Febr. '28, ontslag 13 Maart '28.

Zijn lichaamsgewicht is 11,75 K.G.

19 Febr. Hij krijgt 88 m.gram thalliumacetaat ($11,75 \times 7,5$).

27 Febr.—29 Febr. Het kind heeft erge *diarrhoe* en *braakt* herhaaldelijk, het heeft geen eetlust. De temperatuur is, behoudens één top van 38°,6 normaal. Er is geen leucocytose. In de urine wordt niets bijzonders gevonden.

2 Maart. De haren zitten zoo los, dat het epileeren kan beginnen.

5 Maart. Zij vallen *spontaan* uit en zijn in bosjes te verwijderen.

8 Maart. Het hoofd is kaal.

13 Maart. Ontslagen. Zijn gewicht is 1 K.G. toegenomen.

Na-onderzoek: 23 Mei. Zijn haren zijn weer *normaal* *de favus is genezen*.

Geval 19. Zwaantje P., 1 jaar. Opname 17 Febr. '28, ontslag 13 Maart '28.

19 Febr. Haar lichaamsgewicht bedraagt 8,95 K.G. Zij krijgt een dosis van 7,5 m.gram thalliumacetaat, d.i. totaal 67 m.gram.

27—28—29 Febr. Zij heeft sterke *diarrhoe*, geen eetlust en *braakt*. De temperatuur is normaal. Er zijn geen afwijkingen te vinden.

2 Maart. De haren zitten goed los, de epilatie is zeer gemakkelijk.

6 Maart. *Het haar valt uit*, zoodat er twee dagen later vrijwel een geheele kaalheid is ontstaan.

13 Maart. Ontslagen. Zij ging 0,5 K.G. in gewicht vooruit.

Na-onderzoek 23 Mei: Zij heeft weer *geheel normaal haar*, één favusplekje wordt nog nageëpileerd.

De vergiftigingsverschijnselen, die door een dosis van 7,5 m.gram optraden, waren zoo gering en de haaruitval was zoo goed, dat voor alle volgende patientjes deze dosis werd gekozen, tenzij de leeftijd of eenige orgaanafwijking hiertegen een bezwaar opleverde.

Er werden zeven patientjes uit één gezin opgenomen, waarvan de jongste 2 en de oudste 18 jaar was en die alle een zeer uitgebreiden en verwaarloosden favus capitis hadden. Van een normalen haargroei was geen sprake meer, de hoofden waren met reïnculturen van de schimmel bezet, waartusschen een dunne beharing aanwezig was. Ook hadden allen een verspreiden favus cutis corporis in den vorm van talrijke erythrosquamouse plekjes. Drie van deze patientjes werden volgens de gecombineerde methode behandeld. Hun ziektegeschiedenissen vormen, samen met die van een vierde patientje, dat een dergelijke behandeling onderging, het einde van dit hoofdstuk (gevallen 27—30).

Geval 20. Jonas v. D., 13 jaar. Opgenomen 6 Febr. '28, ontslagen 13 Maart '28.



Fig. V. Uitgebreide favus capitis.

Deze donkerharige jongen heeft, behalve atrophische huidgedeelten (resten van spontaan genezen favus) meerdere kleine zieke plekjes. Zijn lichaamsgewicht bedraagt 35,7 K.G. Polsfrequentie: 80, temperatuur beneden $37^{\circ},2$.

12 Febr. Hij krijgt volgens de dosis van 7,5 m.gram $35,7 \times 7,5 = 268$ m.gram thalliumacetaat.

24 Febr. Er zijn op de kruin enkele haren los, doch epileeren is nog niet mogelijk.

27 Febr. De haren vallen sterk uit, in twee dagen wordt hij door een zeer gemakkelijke epilatie vrijwel geheel kaal. Opvallend is ook nu weer het behouden blijven van ongekleurde, jonge haren en lanugohaartjes, die niet dan pijnlijk te verwijderen zijn.

De dermatographie is sterker dan bij inkomst, de pols is sneller (110), de temperatuur is normaal gebleven.

13 Maart. Er is nog geen nieuwe haargroei, de zieke plekjes zijn verbleekt. Patientje wordt ontslagen. Het ging 2 K.G. in gewicht vooruit.

Na-onderzoek: 12 April. Er is een diffuse dunne haargroei, het hoofd ziet er zeer rustig uit.

24 April. De beharing wordt dichter, *de favus is genezen.*

Geval 21. David v. D., 11 jaar. Opgenomen 6 Febr. '28, ontslagen 15 Mei '28.

Hij is een nerveuse, tenger gebouwde, donkerharige jongen met een zeer uitgebreiden favus capitis (fig. V). Zijn lichaamsgewicht bedraagt 28,8 K.G.

12 Febr. Hij krijgt $28,8 \times 7,5 = 216$ m.gram thalliumacetaat.

20 Febr. De haren op de kruin kunnen geëpileerd worden.

Zijn bloedbeeld vertoont een geringe eosinophilie (8 %) en een relatieve vermeerdering van segmentkernige leucocyten.

27 Febr. Er is een geringe *spontane haaruitval*, de epilatie gaat echter in de slaapstreek niet gemakkelijk, er breken daarbij meerdere haren af.

Patientje klaagt over *pijn in de knieën* en een „trekkend” gevoel in de beenen. Het symptoom van LASÈGUE is in lichten graad aanwezig.

8 Maart. De afgebroken haren zijn aan hun knotsvorm herkenbaar en worden vrij gemakkelijk verwijderd.

13 April. De nieuwe haargroei begint zichtbaar te worden, de beharing blijft echter door de talrijke atrophische huidgedeelten zeer dun en onregelmatig.

1 Mei. Daar de zieke plekken verbleekt zijn en er geen favusschimmels meer in de jonge haren worden gevonden, wordt verder niet geëpileerd.

15 Mei. Ontslagen. De favus is vrij zeker genezen, patient zal zich over een maand nog eens laten zien. Zijn lichaamsgewicht nam in 10 weken 3,5 K.G. toe.

Geval 22, Jetta v. D., 5 jaar. Opgenomen 6 Febr. '28, ontslagen 15 Mei '28.

Patientje heeft een uitgebreiden favus capitis, waarbij de haargroei echter nog vrij normaal is gebleven. Haar lichaamsgewicht bedraagt 13,2 K.G.

12 Febr. Zij krijgt, berekend naar een dosis van 7,5 m.gram, 99 m.gram thalliumacetaat.

20 Febr. De *zieke* haren zitten los en worden verwijderd.

24 Febr. De epilatie is ook op de gezonde gedeelten van het hoofd vrij gemakkelijk, er zijn echter enkele

haren, die bij het trekken pijnlijk zijn en door broosheid gauw afbreken.

25 Febr. Er is *spontane uitval*, doch er blijven nog veel haren over, die met het pincet verwijderd moeten worden.

5 Maart. Het kind is bleek en lusteloos, braakt, het heeft geen diarrhoe. Temperatuur normaal.

6 Maart. De temperatuur is $39^{\circ},4$, patientje is suf en braakt. Er zijn geen afwijkingen te vinden.

7 Maart. *Temperatuur 40°* . Het kind kreunt nu en dan en heeft blijkbaar *pijn in den buik*, die echter overal goed indrukbaar is. De gewrichten en de zenuwstammen zijn niet pijnlijk.

8 Maart. Temperatuur $40^{\circ},1$. Leucocyten 16.200. De toestand is als gisteren. Behalve een rhinitis is er niets te vinden.

9 Maart. De temperatuur is weer geheel normaal, het kind voelt zich goed.

25 Maart. De nieuwe haren zijn over het geheele hoofd zichtbaar. Patientje wordt nog nageëpileerd op de zieke plekken tot 1 Mei.

15 Mei. Ontslagen. De favusplekken zijn veel bleeker, het kind is waarschijnlijk genezen, blijft echter nog onder poliklinisch toezicht.

Haar lichaamsgewicht nam 3 K.G. toe.

Geval 23. Grietje v. D., 2 jaar. opgenomen 24 Febr. '28, ontslagen 15 Mei '28.

Stevig blond kindje met een diffuus verspreiden favus capitis.

25 Febr. Berekend naar een dosis van 7,5 m.gram krijgt zij, bij een gewicht van 11,1 K.G., totaal 83 m.gram thalliumacetaat.

8 Maart. De zieke plekjes worden geëpileerd.

13 Maart. De haren zijn gemakkelijk bij bosjes te verwijderen, vallen echter nog niet vanzelf uit.

14 Maart. Er is een *sterke spontane haaruitval*, waardoor met geringe naëpilatie het hoofd in één dag kaal wordt met uitzondering van de wolhaartjes.

1 April. De nieuwe haargroei begint, de zieke plekjes worden nageëpileerd.

1 Mei. Er is een diffuse, dunne haargroei aanwezig, de zieke plekjes zijn verbleekt, *de favus is genezen*.

15 Mei. Ontslagen. Het kind vertoonde geen enkel symptoom van vergiftiging en ging 2 K.G. in gewicht vooruit.

Thans volgen nog drie gevallen, waarin de patientjes eveneens een dosis van 7,5 m.gram kregen.

Geval 24. Grietje v. H., 7 maanden. Opgenomen 2 Maart '28, ontslagen 7 Mei '28.

Zij heeft twee guldengroote favusplekken op het behaarde hoofd. Het kind ziet er teer uit, de voedings-toestand is matig, er zijn lichte verschijnselen van rhachitis.

4 Maart. Het lichaamsgewicht is 6840 gram, zij krijgt dus $6,84 \times 7,5 = 51$ m.gram thalliumacetaat.

9—11 Maart. Het kind braakt meermalen, heeft geen diarrhoe.

13 Maart. De *zieke* plekken worden gemakkelijk geëpileerd.

20 Maart. *Er vallen veel haren vanzelf en vooral met het wasschen uit.*

29 Maart. Het kind wordt acuut ziek, *braakt* herhaaldelijk, heeft geen ontlasting.

30 Maart. Ondanks een voedingspauze gaat het

braken door, het kind ziet er vervallen uit, defaeceert niet, er wordt evenmin bloed per anum ontlast. De buik is sterk ingetrokken en zeer soepel. Patientje heeft zgn. „groot ademen”. Urine: albumen: —, glucose: —, aceton: +++; sediment: geen leucocyten, geen erythrocyten. De temperatuur is normaal. Er zijn geen verschijnselen van pneumonie, otitis of meningitis.

Bloedonderzoek: Haemoglobine: 55.

Erythrocyten: 4.100.000.

Leucocyten: 7.500.

Diff. telling: eosinophile 1 %.

staafkern. 3 %.

segmentk. 29 %.

lymphoc. 61 %.

grote monon. 6 %.

31 Maart. De toestand van intoxicatie duurt voort, het kind braakt nog en heeft geen ontlasting. De turgor van de huid is verminderd. Temperatuur 35°,5, de pols is zeer week. Door subcutane injectie van zoutsolutie en het toedienen van cardiotonica verbetert de algemeene toestand een weinig.

In den loop der volgende dagen maakt het kind een bronchopneumonie door. De zeer taaie, teerachtige *faeces bevatten eenige dagen bloed*.

7 April. De toestand is weer vrij normaal, het kind is anaemisch (haemoglobine 47).

De oorzaak van dit ziektebeeld is verder niet opgehelderd.

20 April. De nieuwe haren worden zichtbaar, de litteekens zijn geheel verbleekt.

7 Mei. Ontslagen. *De haargroei is normaal, de favus is genezen*. Het lichaamsgewicht is 810 gram toegenomen. Bij ontslag haemoglobine 52.

Geval 25. Roelf D., 8 jaar. Opgenomen 13 Maart 1928, ontslagen 5 Juni 1928.

Deze blonde jongen werd wegens een trichophytia capitis superficialis in Januari 1928 bestraald. Ten tijde van den spontanen haaruitval is er niet goed geëpileerd, zoodat de aandoening niet is genezen en nu hoofdzakelijk aan het achterhoofd gelocaliseerd is.

Teneinde na te gaan, of door de therapeutische dosis van thalliumacetaat een verandering in de koolhydraten stofwisseling optreedt, werd bij dit patientje en bij patientje no. 26 vóór en na de toediening een bloedsuikercurve gemaakt.

15 Maart. Bloedsuikerwaarden:

Nuchter	1,04	gram	per	L.
1/2 uur na 50 gram glucose	1,45	"	"	"
1 uur " " "	1,05	"	"	"
1 1/2 uur " " "	1,04	"	"	"
2 1/4 uur " " "	1,32	"	"	"

De curve ligt dus binnen de normale grenzen.

18 Maart. Zijn lichaamsgewicht bedraagt 22,25 K.G., hij krijgt dus $22,25 \times 7,5 = 167$ m.gram thalliumacetaat.

28 Maart. De kruin kan geëpileerd worden.

31 Maart. Bloedsuikerwaarden.

Nuchter	0,68	gram	per	L.
1/2 uur na 50 gram glucose	1,49	"	"	"
1 uur " " "	1,14	"	"	"
1 1/2 uur " " "	1,07	"	"	"
2 1/4 uur " " "	0,85	"	"	"

Ook na thalliumacetaat valt de bloedsuikercurve dus binnen de normale grenzen.

De dermatographie, vóór de behandeling zeer zwak aanwezig, is nu veel duidelijker.

6 April. De haren vallen in geringe mate van zelf

uit. De epilatie van het achterste gedeelte van de kruin en van het achterhoofd is pijnlijk en bij deze bewerking breken er talrijke haren af.

15 April. Patientje klaagt over *buikpijn en braakt*; de temperatuur is normaal.

17 April. De klachten zijn verdwenen. De epilatie blijft moeilijk aan het achterhoofd.

1 Mei. De haargroei op de kruin begint weer, het achterhoofd wordt nog weer geëpileerd.

5 Juni. De *beharig* is weer vrijwel *normaal*, de trichophytie is *genezen*.

Het kind is 1 K.G. in gewicht vooruitgegaan.

Geval 26. Rika de V., 9 jaar. Opgenomen 23 Maart 1928, ontslagen 27 Mei 1928.

Patientje werd reeds twee keer (in 1926 en in 1927) bestraald wegens een trichophytia capitis. Zij heeft nu weer een recidief van haar aandoening, doordat zij in 1927 niet voldoende werd geëpileerd.

Voor al bij dergelijke patientjes zou thalliumacetaat goede diensten kunnen bewijzen, omdat bij een herhaling van de bestraling binnen een te kort tijdsbestek gevaren te duchten zijn.

24 Maart. De bloedsuikercurve is normaal.

28 Maart. Berekend naar een dosis van 7,5 m.gram krijgt zij, bij een lichaamsgewicht van 28,05 K.G., 210 m.gram thalliumacetaat.

10 April. De *zieke* haren worden zeer gemakkelijk verwijderd.

13 April. Er is goede *spontane uitval*. Door hoofdwasschingen en verwijdering van de haren in bosjes wordt het hoofd met uitzondering van wolhaartjes, ongepigmenteerde jonge haren en enkele randharen in

twee dagen kaal. Dit zeer vlotte verloop bij een kind, dat reeds twee keer werd bestraald, is in tegenpraak met de bevindingen van CICERO, die de epilatie door thallium in dergelijke gevallen steeds moeilijk vond.

14 April. De bloedsuikercurve is normaal gebleven.

1 Mei. Er is nog geen nieuwe haargroei.

20 Mei. Er is een geringe beharing aanwezig, de haren zijn nog ongepigmenteerd.

27 Mei. De trichophytie is waarschijnlijk genezen. Patientje vertoonde gedurende de behandeling geen verschijnselen van vergiftiging, ging 1,5 K.G. in gewicht vooruit. Zij wordt ontslagen en blijft nog onder contrôle.

Tenslotte werden de volgende vier patientjes volgens de gecombineerde methode behandeld.

Geval 27. Saartje v. D., 18 jaar. Opgenomen 6 Febr. '28, ontslagen 15 Mei '28.

Flink gebouwd, donkerharig meisje, oudste zusje van patientjes no. 20—23. Jaren geleden werd zij wegens haar favus bestraald; de haren zouden toen niet voldoende los zijn gaan zitten, zoodat zij destijds niet geëpileerd werd. Sindsdien is er geen behandeling meer ingesteld en heeft het proces zich over het geheele hoofd uitgebreid met vrijlating van de randen. De oksel- en schaamharen zijn normaal. De menstruatie is op 15-jarigen leeftijd opgetreden.

Patiente heeft drie nagels, welke door favus zijn aangetast, waarvan er één op fig. VI is afgebeeld. Onder locale anaesthesie worden deze verwijderd.

Daar het meisje ouder is dan 15 jaar, bedraagt voor haar volgens BUSCHKE de maximale totale dosis thal-



Fig. VI. Favus unguium.

liumacetaat 150 m.gram en is zij dus aangewezen op een gemengde behandeling met thallium en bestraling.

14 Febr. Haar lichaamsgewicht bedraagt 50,3 K.G. Zij krijgt $\frac{1}{3}$ van de epilatie-dosis thalliumacetaat d.i. $2\frac{1}{2}$ m.gr. per K.G. lichaamsgewicht, totaal dus 126 m.gram en het geheele hoofd wordt met $\frac{2}{3}$ van de epilatie-dosis bestraald, d.i. gedurende 3 min. 33 sec. Zij ondervindt noch van het thalliumacetaat, noch van de bestraling eenigen last. 13 dagen nadat zij werd behandeld zitten de haren alleen op een plek van de kruin met een diameter van ± 6 cM. goed los en kunnen verwijderd worden. *Van spontanen uitval* is echter, ook de volgende dagen, *geen sprake*. Het epileeren van de gedeelten buiten het beschreven centrale deel gaat moeilijk en er breken daarbij talrijke haren af. De randharen zitten zoo vast, alsof er in het geheel geen behandeling was ingesteld; omdat deze niet ziek zijn, blijft er een breede rand van haren rondom het geheele hoofd staan. De oksel- en schaamharen en de wenkbrauwen vallen niet uit.

5 Maart. De afgebroken haren steken reeds weer boven het niveau van de huid uit en de verwijdering is pijnlijk.

17 Maart. De nieuwe haren zijn zichtbaar op het centrale deel van de kruin, de beharing blijft echter zeer dun, wat, de toestand bij inkomst in aanmerking genomen, niet te verwonderen valt.

1 Mei. Het hoofd ziet er zeer rustig uit, er zijn geen zieke haren, zoodat het epileeren gestaakt wordt.

15 Mei. Ontslagen. *De favus is vrij zeker genezen*, patiente zal zich over een maand nog eens laten controleren.

Als eenig verschijnsel, dat zou kunnen wijzen op een stoornis in de interne secretie bleven bij haar de menses twee keer uit, daarna was de menstruatie weer normaal. Subjectieve klachten heeft zij nooit gehad. Haar lichaamsgewicht nam in de eerste 5 weken der behandeling 3 K.G. toe.

Geval 28. Goldina v. D. Opgenomen 10 Febr. '28, ontslagen 15 Mei '28.

Blond meisje van 17 jaar, dat evenals haar zusje (geval 27) een uitgebeiden favus heeft met groote atrophische huidgedeelten. Ook zij werd vroeger bestraald, doch niet goed nabehandeld. Patiente maakt een kinderlijken indruk, zij is klein, menses nog niet opgetreden; oksel- en pubisbeharings normaal.

15 Febr. Zij ondergaat een behandeling met $\frac{1}{3}$ van de dosis thalliumacetaat en $\frac{2}{3}$ bestralingsdosis. Bij een lichaamsgewicht van 45,2 K.G. krijgt zij 114 m.gram thalliumacetaat.

16 Febr. Zij heeft hoofdpijn en is misselijk, mogelijk door de bestraling.

17 Febr. Patiente gevoelt zich weer goed.

27 Febr. De haren zitten los in het centrum van de kruin en hebben een langgerekten, atrophischen bulbus. *Er is geen spontane haaruitval.* De epilatie van alle haren buiten het centrum van de kruin is pijnlijk en er breken vele af.

2 Maart. De nieuwe haargroei is te zien.

1 Mei. De beharing is weer als tevoren.

15 Mei. Het hoofd is niet rood meer, *de favus is vrij zeker genezen.* Patiente wordt ontslagen, blijft nog onder poliklinisch toezicht.

Ook dit meisje vertoonde geen verschijnselen van

vergiftiging; haar lichaamsgewicht nam in de eerste 5 weken 4 K.G. toe.

Geval 29. Joël v. D., 7 jaar. Opgenomen 6 Febr. '28, ontslagen 15 Mei '28.

Zijn hoofd is bedekt met talrijke korsten en favus-scutula, waarin de donkere haren verkleefd zijn. Hij hoest sinds een paar weken, de temperatuur is normaal. Reactie v. PIRQUET negatief. Bij onderzoek wordt een diffuse bronchitis gevonden, die na een week bedrust vrijwel genezen is. Patientje wordt voorzichtigheidshalve aan een gecombineerde thallium-röntgen-behandeling (van beide middelen de *halve* dosis) onderworpen.

15 Febr. Zijn lichaamsgewicht is 23.35 K.G. hij krijgt 23.35×3.75 m.gram thalliumacetaat = 88 m.gram en wordt gedurende 2 min. 40 sec. bestraald.

28 Febr. Er zijn enkele haren op de kruin los, de epilatie is overigens echter zeer moeilijk en pijnlijk, terwijl de haren bovendien gemakkelijk afbreken. *Van spontanen uitval is geen sprake.* Het epileeren wordt onafgebroken voortgezet tot 15 April, omdat de afgebroken haren reeds spoedig na de eerste epilatie weer zichtbaar worden.

20 April. Er is een dunne nieuwe beharing, de huid is verbleekt.

1 Mei. Patientje wordt niet meer geëpileerd.

15 Mei. *De favus is vrij zeker genezen.* Ontslagen.

Het kind vertoonde geen vergiftigingssymptomen; zijn lichaamsgewicht bleef gelijk.

Geval 30. Hiske P., 6 jaar. Opgenomen 15 Maart '28, ontslagen 27 Mei '28.

Patientje heeft een diffuus verspreide trichophytia capitis. Haar lichaamsgewicht is 19,35 K.G. Zij hoest bij inkomst, geeft slijmig sputum op, de temperatuur is 38°. Door bedrust en expectorantia is haar bronchitis na een week vrijwel genezen en is de temperatuur normaal geworden. Voorzichtigheidshalve wordt bij haar een gemengde behandeling ingesteld en krijgt zij van beide middelen de *halve* dosis.

21 Maart. Zij krijgt 4 m.gram thalliumacetaat per K.G. lichaamsgewicht (totaal 77 m.gram) en wordt denzelfden dag bestraald gedurende 2 min. 40 sec.

1 April—13 April. Patientje maakt een licht verloopende otitis media door.

9 April. Op de kruin kan een klein gedeelte geëpileerd worden, doch alle overige haren laten zich nog niet trekken.

Ook de volgende dagen breken er bij de epilatie talrijke haren af en deze bewerking is bovendien zeer pijnlijk.

15 April. Aangezien het reeds meer dan drie weken geleden is, dat zij werd behandeld, is het niet te verwachten, dat nog spontane uitval zal optreden en wordt daarom zoo goed mogelijk alleen het zieke gedeelte geëpileerd.

RITTER (72) schrijft een, door hem waargenomen, dergelijk mislukt geval toe aan het feit, dat het patientje op de dagen, waarop normaliter de haren uitvallen, een angina doormaakte. Het zou mogelijk kunnen zijn, dat in dit geval de otitis oorzaak van den slechten haaruitval is geweest.

Hoewel BUSCHKE en enkele anderen van een tweede toediening van thalliumacetaat geen nadeelige gevolgen zagen, wanneer zij tusschen de beide doseeringen

een periode van minstens 8 weken namen, wordt ons patientje toch niet voor den tweeden keer met het middel behandeld.

1 Mei. De zieke haren zijn verwijderd.

27 Mei. Patientje wordt, *waarschijnlijk genezen*, ontslagen, blijft nog onder contrôle. Het kind heeft geen symptomen van intoxicatie vertoond en ging 1.5 K.G. in gewicht vooruit.

HOOFDSTUK V.

BESCHOUWINGEN EN CONCLUSIES.

Overzien wij nu de dertig gevallen, waarin thallium-acetaat ter verkrijging van haaruitval werd gebruikt, dan kunnen wij deze op de volgende wijze rangschikken:

1^o. 6 patienten met een doseering van 7 m.gram per K.G. lichaamsgewicht.

2^o. 7 patienten met een doseering van 8 m.gram per K.G. lichaamsgewicht.

3^o. 13 patienten met een doseering van 7,5 m.gram per K.G. lichaamsgewicht.

4^o. 4 patienten, behandeld met de combinatie van thalliumacetaat en röntgenstralen.

Beschouwen wij eerst de 26 gevallen, waarin *alleen* thalliumacetaat als epilatiemiddel werd gebruikt. Bij de berekening van de totale hoeveelheid van het middel werd geen verschil gemaakt tusschen zeer jonge kinderen (beneden 4 of 5 jaar) en de oudere.

De meening van CICERO, dat kleine kinderen niet meer dan 5 m.gram per K.G. lichaamsgewicht mogen hebben, welke meening BUSCHKE en vele anderen niet deelen, werd in April van dit jaar nog weer door MOUZON (63) te berde gebracht. Uit mijn onderzoek is niet gebleken, dat het noodig is, een verschil te maken tusschen kinderen beneden en die boven de

5 jaar. Immers, een dosis van 7 of 7,5 m.gram gaf ook bij kinderen van 1, 2 en 3 jaar geen ernstige stoornissen en bovendien was de haaruitval bij jonge patientjes, behandeld met een dosis van 7 m.gram (gevallen 2 en 10) even onvoldoende als bij de oudere, die eenzelfde hoeveelheid hadden gekregen.

Alleen de zuigeling wil ik in dit verband buiten beschouwing laten, hoewel het niet vast staat, ja, zelfs niet waarschijnlijk is, dat de toestand van collaps en intoxicatie, waarin het kind eenige dagen heeft verkeerd, nog aan de werking van het thalliumacetaat zou moeten worden toegeschreven.

Het feit, dat CICERO bij jonge kinderen van een dosis van 5 m.gram goede resultaten zag, zou, zooals hij zegt, misschien door andere klimaatverhoudingen te verklaren zijn; volgens mijn proefnemingen is deze dosis hier zeker te laag en lijkt het mij dan ook onjuist, om, met het oog op de te geven dosis thalliumacetaat, een onderscheid te maken tusschen kinderen boven en beneden de 5 jaar.

Uit de gevallen, door BUSCHKE e.a. beschreven en ook uit de dierproeven van SPITZER is gebleken, dat voor den volwassen mensch, evenals voor het volwassen dier, de toxische en de epilatiedosis van het middel niet ver van elkaar liggen. Aan de waarschuwing, om volwassen patienten niet meer dan een totale dosis van 150 m.gram van het middel toe te dienen (BUSCHKE), heb ik dan ook in de twee gevallen, waarin de patienten ouder waren dan 15 jaar (gevallen 27 en 28), gevolg gegeven.

Verschillende vragen, die zich bij het gebruik van thalliumacetaat voordoen, wil ik achtereenvolgens nader bespreken.

A. Haaruitval en vergiftigingsverschijnselen.

De zieke haren zaten steeds eerder los dan de gezonde en konden, hoewel zij nog niet spontaan uitvielen, op den 6en tot den 10en dag met het pincet gemakkelijk verwijderd worden. Het tijdstip, waarop de haren vanzelf uitvielen, was gelegen tusschen den 12en en den 18en dag. De spontane uitval begon plotseling en duurde 2 à 3 dagen.

De uitgevallen of gemakkelijk te epileeren haren hadden bij microscopisch onderzoek een atrophischen en min of meer langgerekten bulbus, die zelfs meermalen draadvormig eindigde (fig. VII en VIII); dit in tegenstelling met den kolfvormigen bulbus van onder normale omstandigheden uitgevallen haren (fig. IX). Ook bij den haaruitval na röntgenbestraling, die berust op een locale werking, waardoor de epitheelcellen van de haarmatrix tijdelijk in hun groei worden gestoord, treft men een dergelijken bulbus aan (fig. X).

Het uitvallen der haren was, zelfs met de dosis van 8 m.gram niet zoo sterk, dat het epileeren geheel achterwege kon worden gelaten; zelfs meerdere hoofdwasschingen op den dag, waarop de haren begonnen uit te vallen, gaven niet de gewenschte totale kaalheid, want er bleven altijd nog haren achter, die met het epileerpincet verwijderd moesten worden. De verwijdering der haren door middel van een pikkap, die een week vóór den te verwachten haaruitval werd aangebracht, was pijnlijk, waarschijnlijk doordat niet alle haren op hetzelfde oogenblik loszitten.

Het epileeren kon bij de toepassing van thallium-acetaat dus evenmin achterwege blijven als bij de röntgenbehandeling en het was, evenals na de bestraling,

ook na toediening van dit zout gewenscht, om, zoodra de haren los zaten, met het epileeren te beginnen en het epilatieproces zoo vlug mogelijk te beëindigen, want wachtte men te lang, dan bleken de haren, die niet zoo sterk beïnvloed werden, dat zij vanzelf uitvielen, weer vast te zijn gaan zitten en vertoonden als teeken van de aangewende therapie een atrophisch gedeelte (fig. XI).

In de gevallen, waarin het thalliumacetaat zeer goed had gewerkt, konden de haren bij bosjes met duim en wijsvinger gemakkelijk getrokken worden en was het hoofd met uitzondering van de wolhaartjes, enkele ongekleurde jonge haren en randharen in één of twee dagen kaal. Gevallen van volledigen uitval, waarbij alle gewone haren en zelfs de lanugoharen uitvielen, zooals die door enthousiaste voorstanders van de nieuwe methode beschreven worden, kwamen hier niet voor. Zelfs onder de meest gunstige omstandigheden moest altijd worden nageëpileerd en was dit een pijnlijke en moeilijke bewerking voor zoover het de randharen aan voorhoofd, slaapstreek en achterhoofd betrof. Genoemde haren zijn dus zeker resistenter tegen thallium dan de andere. Dit verschijnsel is echter, althans bij den favus, niet van groote beteekenis, omdat de randharen door deze aandoening vrijwel nooit worden aangetast en het zodoende mogelijk is, deze te laten staan.

In tegenstelling met de ervaringen van BUSCHKE, die bij vele patientjes een uitvallen van het laterale gedeelte van de wenkbrauwen heeft gezien, kon ik dit verschijnsel, ondanks nauwkeurig toezien, in geen enkel geval waarnemen.

Voor een oordeel over een mogelijk verhoogde resi-

stentie van de haren tegen thalliumacetaat, wanneer het hoofd tevoren al eens met röntgenbestraling behandeld was, ontbreken mij de gegevens. Van de drie patientjes, die reeds eenigen tijd tevoren een röntgenbestraling ondergaan hadden en waarvan er één met een dosis van 7 (geval 1) en twee met een dosis van 7,5 m.gram thalliumacetaat waren behandeld, (gevallen 25 en 26) leverde bij twee het epileeren de gewone moeilijkheden op, terwijl bij de derde, die reeds twee keer was bestraald, in enkele dagen op zeer gemakkelijke wijze een kaalheid werd verkregen. Er schijnen hierbij dus individueele verschillen te bestaan.

Ook voor het beantwoorden van de vraag, of door eenzelfde dosis van het middel de epilatie bij blonde kinderen vlotter verloopt dan bij donkere (een verschijnsel, dat o.a. door DIXON (31) werd opgemerkt), ontbreken mij voldoende gegevens, daar er van de zeven donkere kinderen drie niet voor het maken van een vergelijking meetelden (patient no. 1 was tevoren bestraald, patienten no. 27 en 29 werden volgens de gecombineerde methode behandeld). Bij de andere vier is mij een onderscheid met de blonde kinderen niet opgevallen.

Vergelijken wij nu de waarde van de verschillende doseeringen:

a. Dosis 7 m.gram. In alle zes gevallen waren de resultaten wat den haaruitval betreft, onvoldoende, niettegenstaande er bij allen spontane uitval merkbaar was. De epilatie gaf verschillende moeilijkheden: het trekken der haren was pijnlijk, veel haren zaten vast en braken door hun broosheid af in of vlak onder het huidniveau, waardoor het overblijvende gedeelte bij de donkere kinderen als een zwart puntje in de

follikel zichtbaar was; een dergelijke afgebroken haar is op fig. XII te zien. Dat deze haren toch wel een invloed van het thalliumacetaat hadden ondergaan, bleek uit den vorm, waarin zij reeds na eenige dagen weer boven het niveau van de huid zichtbaar waren; zij vertoonden een opvallende overeenkomst met de z.g.n. uitroepingsteekenharen op de kale plek van de alopecia areata en zien er dan n.l. als volgt uit: Op het vrije uiteinde van normale dikte, dat pigment bevat, volgt een, aanvankelijk nog gepigmenteerd, dunner deel, dat weldra ook het pigment verliest. De invloed van het thallium doet zich dus eerder op den diktegroei dan op de pigmentvorming gelden. Ter teken, dat de groeistoornis verdwijnt, volgt op het atrophische gedeelte een pigmentloos stuk van normale dikte, dat langzamerhand pigment, het eerst in den schors en daarna ook in het merg, terugkrijgt (fig. XIII). Aan de haren, welke niet afbraken, doch doorgroeiden, was hetzelfde proces waar te nemen: zij hadden in het midden een dun en pigmentloos gedeelte (fig. XI).

Het feit, dat de haren niet los zaten en na het afbreken reeds zoo spoedig weer een groei vertoonden, wijst er op, dat de invloed, dien zij van het thallium ondergingen, niet sterk genoeg en te kortdurend was om tot een volledigen groeistilstand aanleiding te geven, waarschijnlijk is er alleen een tijdelijke remming van den groei geweest.

Het afbreken van de haren werkte het genezingsproces tegen, immers, de eerste eisch voor de behandeling van schimmelaandoeningen is: verwijdering van de geheele haar, dus ook van het folliculaire gedeelte.

De meening van KLEINMANN, dat voor patientjes met een lichaamsgewicht van meer dan 25 K.G. een dosis

van 7 m.gram voldoende is, kan ik niet deelen, daar bij de drie patientjes, die een gewicht boven 25 K.G. hadden, de boven beschreven moeilijkheden bij de epilatie in dezelfde mate optraden als bij de andere.

De intoxicatieverschijnselen, die met de dosis van 7 m.gram optraden, waren gering en bestonden in pijn in de knieën, hoofdpijn en buikpijn (gepaard met braken), welke pijnen alle van voorbijgaanden aard waren.

b. Dosis 8 m.gram. (Officiële dosis van BUSCHKE). De haaruitval was beduidend beter dan door een dosis van 7 m.gram, al kwam er, zooals reeds gezegd, geen enkel geval van geheel kaal worden zonder epilatie voor. De complicaties (exanthemen met hooge temperaturen, neuralgieën en koliekpijnen) maakten de kinderen echter zoo ziek, dat deze dosis als gevaarlijk is te beschouwen en dus allerminst een aanbeveling verdient.

c. Dosis 7.5 m.gram. De haaruitval was, hoewel niet zoo volledig als met een dosis van 8 m.gram, zeer voldoende. Er braken, blijkens spoedig na de epilatie zichtbare knotsharen, wel enkele af, doch dit verschijnsel was lang niet in die mate aanwezig als bij de dosis van 7 m.gram. Het epilatieproces verliep vrijwel bij allen vlot.

De vergiftigingsverschijnselen waren niet ernstig, lichte hoofdpijnen, buikpijn (gepaard met slechten eetlust en obstipatie) kwamen vooral bij de groote kinderen voor, terwijl bij de kleine eenige dagen diarrhoe en meermalen braken werd waargenomen. Het ziektebeeld, dat de zuigeling (geval 24) vertoonde (intoxicatie, darmbloeding, bronchopneumonie), zou afhankelijk kunnen zijn van de therapie, doch waar het reeds 24

dagen geleden was, dat het kind thalliumacetaat kreeg, lijkt het mij aannemelijk, om deze ziekte als onafhankelijk hiervan te beschouwen.

d. Gemengde behandeling. Deze methode leverde zoowel bij de twee kinderen, die met de halve dosis van beide middelen werden behandeld als bij de twee volwassen patienten, die $\frac{1}{3}$ van de epilatie-dosis thalliumacetaat en $\frac{2}{3}$ röntgenepilatie-dosis kregen, een zeer onvoldoende resultaat op. De spontane haaruitval was zeer gering of geheel afwezig, het epileeren was niet pijnloos en daarbij braken er talrijke haren af, die later aan hun typisch uiteinde te herkennen waren. Ook bij deze behandeling bleken de randharen zeer vast te zitten en eigenlijk geen invloed van de ingestelde therapie te hebben ondergaan. Dit valt niet te verwonderen, daar ook bij de enkelvoudige thallium- of bestralingsbehandeling deze haren reeds minder beïnvloed worden. Ook de wenkbrauwen vielen niet uit, evenmin de oksel- en de schaamharen. De slechte resultaten kunnen misschien verklaard worden door het feit, dat het hoogtepunt der thalliumwerking, dat voor elken patient verschillend is, niet met dat der bestraling samenvalt. Terwijl de haren na een bestraling vrij constant na 14 dagen uitvallen, variëert de tijd van spontanen uitval door thalliumacetaat tusschen den 10en en de 18en dag na gebruik van het zout. Ook al zou men van beide middelen een hoogere dosis nemen, dan zou waarschijnlijk toch hetzelfde bezwaar blijven bestaan.

Vergiftigingsverschijnselen traden bij de gemengde behandeling niet op, hetgeen bij een zoo lage doseering van beide medicaties niet te verwonderen valt.

Voor den huisarts komt deze methode niet in aan-

merking omdat, evenmin als bij de gewone bestraling, het röntgenapparaat daarbij niet gemist kan worden, doch ook in de kliniek verdienen zoowel de behandeling met de volle epilatiedosis thalliumacetaat als de gewone bestraling den voorkeur boven de combinatie-methode wegens hare onzekere resultaten.

B. Invloed van thalliumacetaat op het organisme.

De algemeene gezondheidstoestand van de patientjes, die geen vergiftigingsverschijnselen vertoonden, bleef goed en ook zij, die een periode van intoxicatie doormaakten, verlieten in goeden toestand de kliniek. De reactie van PIRQUET, die bij alle kinderen vóór de behandeling negatief was, bleef bij allen negatief. Van laat optredende stoornissen was bij het na-onderzoek (Mei 1928) niets te bemerken.

De meeste patientjes gingen, ook in de eerste weken der behandeling, in gewicht vooruit, enkele behielden hun oude gewicht en slechts in één geval was het gewicht iets afgenomen.

In de psychische functies was bij de kinderen geen verandering waar te nemen, terwijl er ook geen neurologische afwijkingen werden gevonden.

Aan de huid kwamen, behalve de haaruitval, geen trophische stoornissen voor; er werden geen veranderingen in de speeksel- en zweetsecretie waargenomen.

De urine was bij allen (uitgezonderd bij patientje no. 8, die een voorbijgaande albuminurie zonder cilindfers had) gedurende de geheele behandeling vrij van eiwit en suiker, in het sediment werden nooit cilindres,

ercythrocyten of leucoyten gevonden. Evenmin was er urobilinurie, zoodat, althans langs dezen weg, geen stoornis in de leverfunctie kon worden aangetoond. De in twee gevallen verrichte bloedsuikerbepalingen vóór en na de toediening van thalliumacetaat wezen uit, dat de bloedsuikercurve niet veranderde.

Bij enkele patientjes kwamen tijdelijke temperatuursverhoogingen voor, zonder dat hiervoor een ontstekingsproces als oorzaak kon worden gevonden. De polsfrequentie bleef meestal onveranderd, bij enkelen was zij gedurende de eerste weken iets versneld of sterk wisselend. Bloeddrukveranderingen waaraan eenige beteekenis is te hechten, waren er niet. Bij vier kinderen kwamen huidbloedingen voor in den vorm van petechiën, bij één kind traden neusbloedingen op; de darmbloeding bij de zuigeling is misschien ook te te beschouwen als een uiting van deze haemorrhagische diathese.

Wat de bloedveranderingen betreft, kwam een sterke daling van het haemoglobine niet voor, terwijl ook het aantal erythrocyten vrij constant bleef en er geen leucocytose of leucopenie gevonden werd. Het bloedbeeld veranderde bij sommige patientjes in den zin van lymphocytose en eosinophilie, bij anderen was er een tijdelijke vermeerdering van segmentkernige neutrophile cellen, terwijl ook meermalen geen veranderingen werden gevonden. Een toxisch bloedbeeld met een verschuiving naar links werd nooit gezien. De roode bloedlichaampjes vertoonden geen poikilo- of anisocytose en hadden geen basophile korreling.

Bij enkele patientjes was de dermographie na de behandeling duidelijker geworden. De wijhte der pupillen veranderde niet.

C. Nieuwe haargroei.

Deze trad op ongeveer drie à vier weken nadat de epilatie voltooid was, dus zes à zeven weken nadat de patient thalliumacetaat had gebruikt. Het centrum van de kruin bleef meestal den langsten tijd kaal, in enkele gevallen bleven echter de haren op een gedeelte van slaapstreek tot slaapstreek over de protuberantia occipitalis langen tijd weg. Bij twee patientjes duurde het meer dan drie maanden, voordat de nieuwe haren weer zichtbaar waren. Blijvende kaalheid werd niet waargenomen. De nieuwe haargroei was direct diffuus aanwezig. De jonge haren hadden bij microscopisch onderzoek een dun, gepigmenteerd uiteinde, waarop een pigmentloos gedeelte volgde en waarin pas nadat de haar hare normale dikte weer had bereikt, pigment het eerst in den schors en daarna ook in het merg terugkwam (fig. XIV). Het haar bleef bij alle kinderen wel maandenlang dun, doch tenslotte kregen allen (voor zoover de huid niet door een vergevorderden favus reeds atrophisch was) prachtig glanzend, vol haar terug, een geval waarin de nieuwe haren dor waren zooals een enkelen keer na bestraling, kwam niet voor. Het terugkomen van gekrulde haren bij vroeger sluikharige kinderen zooals dit door de röntgenstralen bij sommigen wordt teweeggebracht, zag ik na de thallium-behandeling niet.

D. Recidieven.

Alleen over den favus kan ik in dit opzicht een oordeel hebben. In tegenstelling met de ervaringen van KLEINMANN en MGEUBROFF heb ik niet den indruk, dat in verhouding het aantal recidieven na thallium-behandeling grooter is dan na bestraling. Van de 24

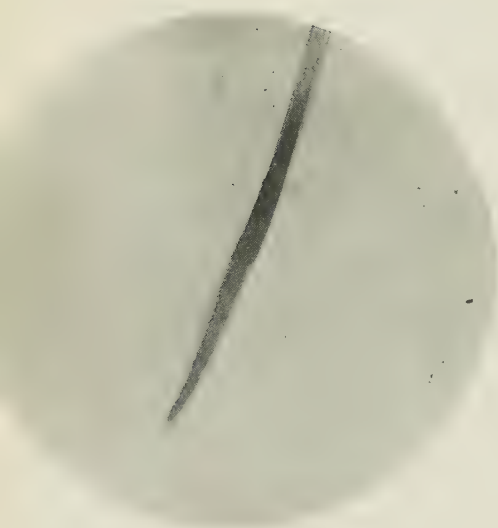


Fig. VII. Door thalliumbehandeling uitgevallen haar.

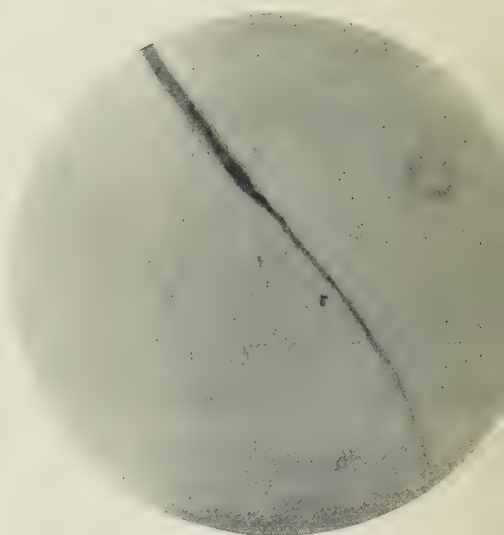
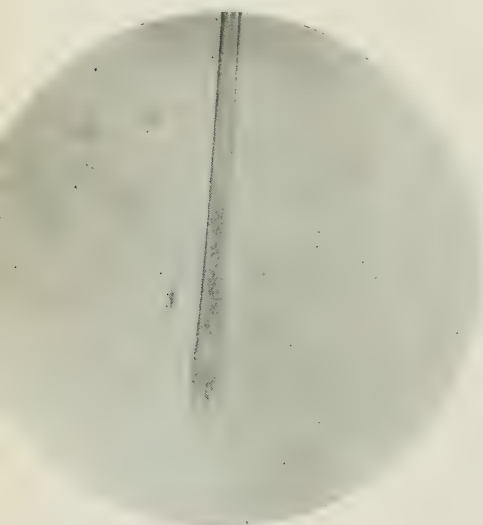


Fig. VIII. Door thalliumbehandeling uitgevallen haar.



g. IX. Normale spontaan uitgevallen haar.

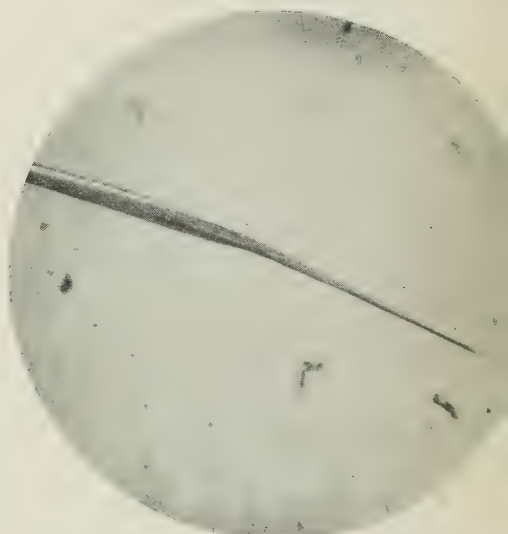


Fig. X. Door bestraling uitgevallen haar.

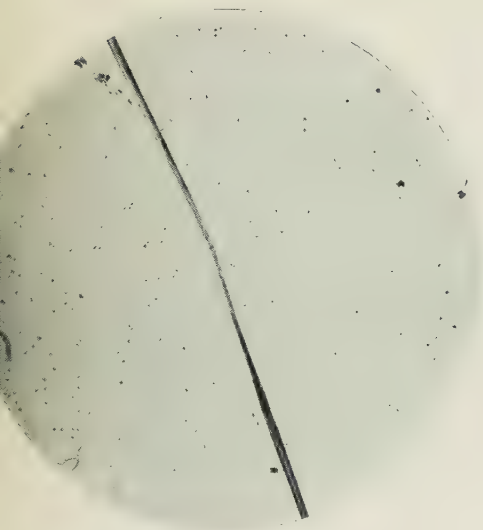


Fig. XI. Niet uitgevallen haar na thalliumbehandeling.

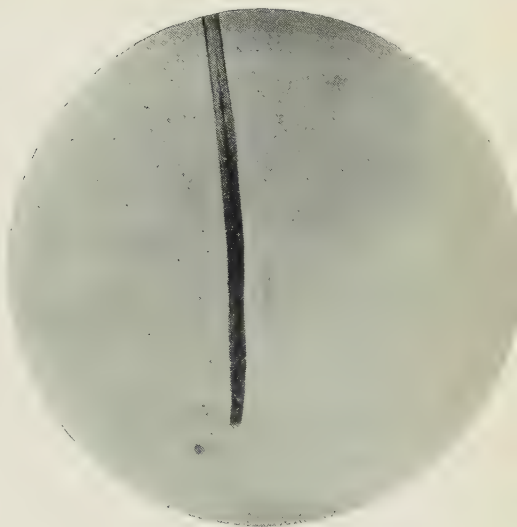


Fig. XII. Bij de epilatie afgebroken haar na thalliumbehandeling.



Fig. XIII. Knotsvormige haar na thalliumbehandeling.

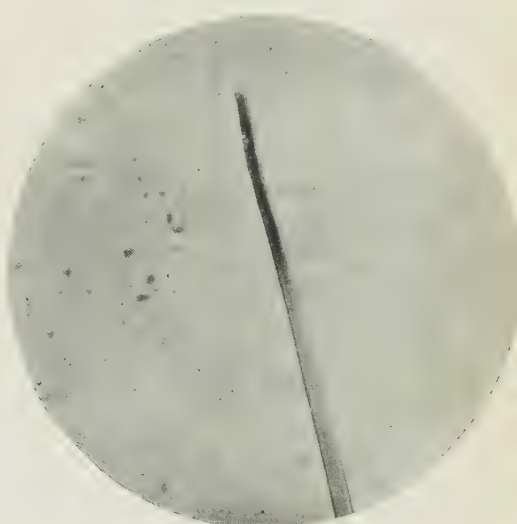


Fig. XIV. Nieuwe haar na thalliumbehandeling.

VI.

De meening van BÖTTNER, dat de mengtumoren van de parotis niet uit een afzonderlijke kiem zouden ontstaan (ZIEGLER'S Beitr. bd. 68), is onjuist.

VII.

Bij kinderen dient men bij het voorkomen van ernstige nerveuse verschijnselen te denken aan de mogelijke aanwezigheid van ingewandswormen.

VIII.

Bij het maken van de differentiële diagnose tuschen tumoren van de adnexa en extrauterine graviditeit geeft de bepaling van de bezinkingssnelheid der chromocyten geen afdoende oplossing.

IX.

Het zoogenaamde „secundaire” middenoor-cholesteatoom ontstaat door een verandering in het karakter van de plaveiselepitheelcellen der gehoorgang.

STELLINGEN.

I.

De ziekte van Fox en Fordyce kan niet zonder meer als een neurodermitis worden opgevat.

II.

Naast neo-salvarsan en kwik dient bismuth als een waardevol antiluetisch middel te worden beschouwd.

III.

Indien het uit diagnostisch oogpunt gewenscht is, de galblaas door kleurstoffen op de röntgenfoto zichtbaar te maken, geve men het middel eerst dan intraveneus, wanneer de perorale toediening geen resultaat heeft opgeleverd.

IV.

Er bestaan experimenteele aanwijzingen, dat de leptopachymeninx niet uit hetzelfde embryonale weefsel ontstaan.

V.

Bij de behandeling van de syringomyelie late men de bestraling niet achterwege.

favuspatientjes, die alléén met thalliumacetaat waren behandeld, kreeg er één een recidief, wat aan een onvoldoenden nazorg te wijten is, want ook de moeder van dit kind, die terzelfdertijd voor haar favus werd bestraald, liet zich slecht nabehandelen. Enkele patientjes zijn nog onder poliklinische contrôle en het ziet er naar uit, dat ook zij, wanneer de naëpilatie en desinfectie van de nog niet genezen plekjes voldoende geschiedt, binnen korten tijd volkomen zullen zijn genezen.

Van 112 hier bestraalde favuspatienten kwamen er 6 met een recidief terug, welk resultaat dus ongeveer met dat van thallium overeenkomt.

Een verschil tusschen de thallium- en de stralenbehandeling is, dat eerder met de naëpilatie moet worden begonnen, vooral wanneer er bij de eerste epilatie haren afbraken, welke reeds na zeer korten tijd weer boven het oppervlak van de huid zichtbaar zijn. Over het geheel genomen behoeft echter de nabehandeling na de thalliumepilatie niet langer te worden voortgezet dan na bestraling. De recidieven kunnen voor een groot gedeelte worden voorkomen door een goeden nazorg en ik geloof niet, dat met een voldoende nabehandeling de kans op een recidief van favus capitis na thalliumacetaatbehandeling grooter is dan na bestraling.

Wanneer ik nu tenslotte mijn indrukken over de epilatie door middel van thalliumacetaat samenvat, kom ik tot de volgende conclusies:

1^o. Een epilatie-dosis van 7 m.gram thalliumacetaat per K.G. lichaamsgewicht geeft bij patientjes van elken leeftijd een onvoldoenden haaruitval en slechts zeer geringe vergiftigingsverschijnselen.

2^o. Een epilatie-dosis van 8 m.gram doet de haren

zeer vlot uitvallen, doch geeft zulke ernstige intoxicaties, dat zij niet is aan te bevelen.

3^o. Een epilatie-dosis van 7,5 m.gram geeft een zeer voldoende haaruitval en wordt door de patientjes goed verdragen, en treden slechts lichte verschijnselen van vergiftiging op, zoodat ik deze als de beste dosis beschouw.

4^o. De gemengde behandeling (thalliumacetaat + bestraling) doet de haren zeer onvoldoende uitvallen, zoowel bij kinderen als bij patienten boven de 15 jaar. Patientjes, die, om welke reden ook (infectieziekten, albuminurie, te laag lichaamsgewicht, dysfunctie van de endocrine organen) niet voor een volledige epilatie-dosis thalliumacetaat in aanmerking komen, alsmede patienten boven den leeftijd van 15 jaar, behandel men liever alleen met röntgenstralen.

5^o. De haaruitval, door toediening van een dosis van 7,5 of 8 m.gram thalliumacetaat verkregen, is echter niet beter dan die, welke op een juiste en nauwkeurig uitgevoerde röntgenbestraling volgt, zoodat ik voor een goed ingerichte kliniek de behandeling met thalliumacetaat hoogstens *naast*, niet *boven* de bestraling zou willen stellen. Daarentegen is voor den arts in de algemeene praktijk de methode van groote waarde. Hij kan bij patientjes beneden de 15 jaar de gemakkelijke en weinig kostbare thalliumbehandeling instellen met een dosis van 7,5 m.gram, nadat hij zich tevoren ervan heeft overtuigd, dat het kind gezond is. Ik acht het noodzakelijk, dat de medicus zelf het lichaamsgewicht van het kind bepaalt en dat hij zelf het medicament aan den nuchteren patient toedient. Een contrôle van den algemeenen toestand alsmede een geregeld toezicht op de behandeling van het behaarde hoofd mogen niet achterwege worden gelaten.

LITERATUUR.

1. A. BUSCHKE. Berl. klin. Wochenschrift 1900 no. 53 pag. 1235.
2. „ Berl. klin. Wochenschrift 1903 no. 39 pag. 188
3. „ Deut. med. Wochenschrift 1911 no. 4 pag. 161.
4. „ Arch. f. Derm. und Syph. 1911 bd. 108 pag. 27.
5. „ Arch. f. Derm. und Syph. 1911 bd. 116 pag. 477.
6. BUSCHKE und PEIZER. Klin. Woch. 1922 no. 20 pag. 995.
7. „ „ Klin. Woch. 1922 no. 44 pag. 2182.
8. „ „ Derm. Woch. 1922 bd. 74 pag. 443.
9. „ „ Mediz. Klin. 1922 no. 23 pag. 731.
10. BUSCHKE und JACOBSON. Deut. Med. Woch. 1922 no. 26 pag. 859.
11. A. BUSCHKE. Klin. Woch. 1923 no. 36 pag. 1698.
12. BUSCHKE und PEISER. Zeitschr. f. Krebsf. bd. 21. 1923 pag. 11.
13. BUSCHKE und PEISER. Klin. Woch. 1923 no. 31 pag. 1458.
14. BUSCHKE, PEISER und KLOPSTOCK. Med. Klin. 1924 no. 11 pag. 345.
15. BUSCHKE und PEISER. Klin. Woch. 1925 no. 51 pag. 2444.
16. „ „ Klin. Woch. 1926 no. 22 pag. 977.
17. BUSCHKE, ZONDEK und BERMAN. Klin. Woch. 1927 no. 15 pag. 683.
18. BUSCHKE, CHRISTELLER und LOEWENSTEIN. Klin. Woch. 1927 no. 23 pag. 1088.
19. BUSCHKE und BERMAN. Klin. Woch. 1927 no. 51 pag. 2428.
20. „ „ Münch. med. Woch. 1927 no. 23 pag. 969.
21. BUSCHKE, LANGER und SCHAYER. Münch. med. Woch. 1926 no. 20 pag. 815.
22. BUSCHKE, LANGER und PEISER. Derm. Woch. 1926 bd. 83 pag. 971.
23. BUSCHKE und LANGER. Ther. der Gegenw. 1927 no. 8 pag. 352.

24. BUSCHKE und LANGER. Münch. med. Woch. 1927 no. 35 pag. 1494.
25. BUSCHKE und LANGER. Derm. Woch. 1927 bd. 85 pag. 1390.
26. BUSCHKE, PEISER und KLOPSTOCK. Deut. med. Woch. 1926 no. 37 pag. 1550.
27. BUSCHKE und CURTH. Derm. Zeitschr. 1928 bd. 53 pag. 113.
28. BOBROV und KOGAN. Arch. f. Derm. u. Syph. 1928 bd. 154 pag. 33.
29. BRONSTEIN. Derm. Woch. 1927 bd. 84 no. 5 pag. 173.
30. DARIER. Précis de Dermat. 1928 pag. 564.
31. DIXON. Royal Soc. of Med. Ref.: Brit. Journ. of Derm 1927 vol. 39 pag. 354.
32. DIVELLA. Giorn. ital di derm. 1926. Ref.: Derm. Woch. bd. 83 pag. 1683.
33. DOMBROWSKI. Derm. Woch. 1927 bd. 84 pag. 542.
34. DOSTROWSKI. Derm. Woch. 1927 bd. 84 pag. 729.
35. DOWLING and KELMAN. The Lancet 212 pag. 389, 1927.
36. DOWLING. Brit. med. Journal 1927 no. 3475 pag. 261.
37. DRUMMOND. The Lancet 212 pag. 343. 1927.
38. EHRHARDT. Klin. Woch. 1927 no. 29 pag. 1374.
39. FELDEN. Arch. of derm. and syph. 1928 vol. 17 pag. 182.
40. FELUGO. Rinasc. med. 1925. Ref. Zentr. bl. f. H. und G. 1926 bd. 19 pag. 136.
41. FIOCCO. Giorn. ital. di derm. 1925. Ref.: Derm. Zeitschr. 1926. bd. 46 pag. 243.
42. FLAMM. Bioch e terap sperim 1926. Ref. Zentr. bl. f. H. u. G. bd. 21 pag. 205.
43. GINSBERG. Berl. Augenärztl. Gesell. 31 V '23. Ref: Klin. Woch. 1923 pag. 1477.
44. GIOVANNINI. Dermat. Zeitschr. 1899. VII pag. 695.
45. GRSHEBIN und SALZMANN. Derm. Zeitschr. 1928 bd. 52 pag. 105.
46. HEUCK. Ref. Zentr. bl. f. H. u. G. bd. 21 pag. 558.
47. JEANSELME. Ann. de derm. et de Syph. 1898. vol IX pag. 999.
48. KAPS. Wien. klin. Woch. 1927 no. 30 pag. 967.
49. KLEINMANN. Med. Klin. 1926 pag. 1761.
50. " Derm. Zeitschr. 1927 bd. 50 pag. 435.
51. " Derm. Woch. 1927 bd. 84 pag. 1927.

52. KLEINMANN. Arch. f. Derm. und Syph. 1928 bd. 154 pag. 640.
 53. LEVY. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1927 2e helft pag. 2611.
 54. LEWIN. Arch. f. Derm. und Syph. 1928 bd. 154 pag. 187.
 55. „ Arch. f. Derm. und Syph. 1928 bd. 154 pag. 190.
 56. LOURIER und ZWITKIS. Derm. Woch. 1927 bd 85 pag. 1518.
 57. MAMOLI. Speriment. 1926. Ref: Zentr. bl. f. H. u. G. band 22 pag. 197.
 58. MARIANI. Giorn. ital di dermat. 67. Ref: Zentr. bl. f. H. u. G. bd. 21 pag. 450.
 59. MGEUBROFF et LANDESMANN. Rev. franc. de dermat. 1927 pag. 587.
 60. MILIAN. Rev. franc. de dermat. 1926 pag. 207.
 61. „ Paris Médical 1917 pag. 131.
 62. „ Bulletin de la soc. franc. de dermat. 1925 pag. 351.
 63. MOUZON. La presse Med. 1928 no. 31 pag. 484.
 64. NAEGELI. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik (1923).
 65. OLIVIER. Compt. rend. de biol. 1927. tome I pag. 164.
 66. PASINI. Giorn. ital. di dermat. Ref.: Zentrbl. f. H. u. G. bd. 21 pag. 449.
 67. PAUCHLY. Wien. klin. Woch. 1926 no. 33 pag. 948.
 68. PETER. Arch. f. Derm. u. Syph. 1925 bd. 150 pag. 438.
 69. „ Troisième congrès de dermat. à Bruxelles 1926.
 70. PÖHLMANN. Arch. f. Derm. u. Syph. bd. 114 pag. 633.
 71. REDLICH. Ges. der Aerzte Wien. Ref. Klin. Woch. 1927 no. 21 pag. 694.
 72. RITTER und KARRENBURG. Derm. Woch. 1928 bd. 86 pag. 434.
 73. RUBE. Med. Welt 1927 no. 7. Ref: Derm. Woch. 1927 bd. 85 1570.
 74. SABOURAND. Entretiens dermat. 1924 II.
 75. SAINZ DE AJA. Ref. Zentrbl. f. H. u. G. bd. 3 pag. 162.
 76. SCHILLING. Das Blutbild und seine klin. Verwertung (1926).
 77. SPITZER. Arch. f. Derm. u. Syph. 1922 bd. 140 pag. 429.
 78. STERN und GREVEL. Derm. Woch. 1927 bd. 85 pag. 1021.
 79. STÜMPKE. Derm. Woch. 1927 bd. 85 pag. 1055.
 80. „ Derm. Woch. 1927 bd. 85 pag. 1393.
 81. VON SZENTKIRALYI. Derm. Woch. 1927 bd. 85 pag. 1083.
 82. VIGNOLO LUTATI. Monatsh. f. prakt. Derm. 1908 bd. 46 pag. 373.
-

INHOUD.

	Blz.
HOOFDSTUK I.	
Historische inleiding	1
HOOFDSTUK II.	
Dierproeven met thalliumacetaat door BUSCHKE en anderen verricht	5
HOOFDSTUK III.	
Therapeutische resultaten in andere landen.	23
HOOFDSTUK IV.	
Eigen waarnemingen	53
HOOFDSTUK V.	
Beschouwingen en conclusies	100
LITERATUUR	113
